



МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

Сборник тезисов и докладов
междисциплинарного форума
«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

Москва 2022

С 23 Сборник тезисов II Междисциплинарного форума «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» (Москва, 7 декабря 2022). — М.: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова, 2023. — 72 с.

ISBN 978-5-6047317-5-8

В сборник вошли тезисы докладов II Междисциплинарного форума «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ», состоявшегося в Москве 7 декабря 2022 г. Форум стал уникальной площадкой, объединяющей опыт молодых учёных и врачей с результатами ведущих научных школ отечественной медицинской науки.

Издание адресовано работникам образовательных организаций, студентам, ординаторам и аспирантам медицинских вузов, специалистам учреждений здравоохранения.

Материалы публикуются в авторской редакции.





7 декабря 2022, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР» (Синий зал)

Время	Тема	Докладчик
Регистрация участников (9.00 - 10.00)		
Торжественное открытие		
10.00-10.03	Модератор: Закамская Эвелина Владимировна – главный редактор телеканала «Доктор», ведущая телеканала «Россия 24» ВГТРК	
10.03-10.09	Приветственное слово	Святенко Инна Юрьевна – председатель Комитета по социальной политике Совета Федерации Федерально-го Собрания Российской Федерации
10.10-10.15	Приветственное слово	Москалькова Татьяна Николаевна – уполномоченный по правам человека в Российской Федерации
10.15-10.20	Приветственное слово	Семенова Татьяна Владимировна – заместитель министра здравоохранения Российской Федерации
10.20-10.25	Приветственное слово	Дыдыкин Андрей Валерьевич – заместитель руководителя Федерального медико-биологического агентства России
10.25-10.30	Приветственное слово	Диброва Екатерина Александровна – президент Международного фонда развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова
10.30-10.35	Приветственное слово	Селиванов Сергей Викторович – первый заместитель генерального директора АО «ЭКСПОЦЕНТР»
10.40-10.50	Доклад «Фундаментальная наука – в практическое здравоохранение. Опыт Московского университета»	Камалов Армаис Альбертович – директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, академик РАН
10.50-11.10	Награждение заслуженных деятелей медицинской науки	Модератор: Закамская Эвелина Владимировна; Ведущие церемонии награждения: Диброва Екатерина Александровна, Селиванов Сергей Викторович
Секция «НАУКА – ДЕЛО МОЛОДЫХ»		
11.00-11.14	Модератор: Камалов Армаис Альбертович	
11.15-11.29	Доклад «Жидкостная биопсия с выявлением внеклеточной опухолевой ДНК в диагностике рака мочевого пузыря»	Тивтикян Александр Сергеевич – сотрудник научного отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова
11.30-11.44	Доклад «Гендерные особенности COVID-19: что мы узнали в эпоху пандемии?»	Нестерова Ольга Юрьевна – сотрудник научного отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, старший преподаватель кафедры урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова

11:45-12:00	Доклад «Цитокиновое и микробиомное профилирование менструальной крови в оценке рецептивности эндометрия при ЭКО»	Джайн Марк – сотрудник отдела лабораторной диагностики МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, аспирант кафедры многопрофильной клинической подготовки ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, председатель Совета молодых ученых МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова
12:00-12:08	Доклад «Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репликативного старения у женщин»	Долгушин Григорий Олегович – клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова
12:09-12:22	Доклад «Роль иммуноморфологических показателей в прогнозировании исходов дивертикулярной болезни толстого кишечника»	Миронова Екатерина Дмитриевна – ассистент кафедры поликлинической терапии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н.
Секция «MEDTECH и R&D В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»		
12.23-12.25	Модератор: Ширшин Евгений Александрович – старший научный сотрудник физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра ФГБУОУ МГУ им. М.В. Ломоносова, к.ф.-м.н.	
12.25-12.40	Доклад «Комплексные меры по повышению эффективности и результативности прикладных научных исследований в интересах медицины и здравоохранения»	Коробко Игорь Викторович – директор Департамента науки и инновационного развития Министерства здравоохранения РФ
12.40-13:00	Доклад «Формирование новых исследовательских и продуктивных компетенций медицинской науки»	Гусев Александр Борисович – руководитель Координационного центра ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, к.э.н.
13.00-13.15	Доклад «Трансляция фундаментальных исследований в области физики в здравоохранение. Опыт НОШ МГУ «Фотоника»»	Ширшин Евгений Александрович
13.17-13:32	Доклад «Искусственный интеллект в лучевой диагностике: хайп, наука, трансформация профессии»	Владимирский Антон Вячеславович – заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы», д.м.н.
Секция «ПОДВЕДЕНИЕ ИТОГОВ КОНКУРСА ПРОЕКТОВ «ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА "МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ"»		
13.35-13.45	Модератор: Бахтияров Камилль Рафаэлович – профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н.; Ведущие церемонии награждения: Диброва Екатерина Александровна, Селиванов Сергей Викторович	

13:45-14:30	Пять докладов лауреатов Конкурса. Подведение итогов Конкурса, награждение лауреатов.	
Биомедицинский модуль «ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ РОССИИ»		
Пленарная сессия «РОЛЬ БИОТЕХНОЛОГИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ»		
15.00-15:03	Приветственное слово	Диброва Екатерина Александровна
15.05-15:10	Приветственное слово	Бордин Дмитрий Станиславович – заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практических центр им. А.С. Логинова», д.м.н.
15:10-15:20	Приветственное слово	Драпкина Оксана Михайловна – директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, академик РАН
15:21-15:40	Приветственное слово	Иванова Галина Евгеньевна – заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, председатель Союза реабилитологов России, д.м.н., профессор
15:41-15:57	Доклад «Метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени: принципы диагностики и возможности терапии»	Бордин Дмитрий Станиславович
15:58-16:15	Доклад «Цифровые технологии в кардиологии – эволюция или революция?»	Мацкеплишвили Симон Теймуразович – заместитель директора МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова по научной работе, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Секция «ИННОВАЦИОННЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»		
16:20-16:24	Модератор: Лазебник Леонид Борисович – вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, президент Научного общества гастроэнтерологов России, д.м.н., профессор	
16:25-16:44	Доклад «Возможности препарата гидролизата плаценты человека в лечении хронических заболеваний печени. Опыт применения и отдельные результаты»	Юки Хамада (Япония) – член Международной ассоциации по изучению заболеваний печени (IASL), сертифицированный врач Японского общества внутренней медицины, действительный член Японского общества гепатологов, Японского общества гастроэнтерологов, Японского общества гастроэнтерологической эндоскопии, Японского общества гериатрии, Японского общества ультразвуковой диагностики, доктор медицины

16:45-17:04	Доклад «Пептидная терапия в репродуктивной медицине»	Кузнецова Ирина Всеволодовна – президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов, терапевтов, д.м.н., профессор
17:05-17:24	Доклад «Новый подход в регенеративной терапии хронических заболеваний печени»	Пирогова Ирина Юрьевна – профессор кафедры общей врачебной практики РУДН, руководитель Центра гастроэнтерологии, гепатологии, нутрициологии ММЦ «Мичуринский» ГК «МЕДСИ», д.м.н.
17:25-17:47	Доклад «Возможности технологий адаптивной медицины в постковидный период»	Глазачев Олег Станиславович – профессор кафедры нормальной физиологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, д.м.н.
Секция «БИОМЕДТЕХ: НОВЫЕ ТРЕНДЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»		
17:48-17:53	Модератор: Лазебник Леонид Борисович	
17:54-18:09	Доклад «Комплексная реабилитация с использованием полипептидной терапии»	Терновой Константин Сергеевич – директор Центра медицинской реабилитации, заведующий отделением медицинской реабилитации Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член экспертного совета Международного фонда развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, д.м.н.
18:10-18:25	Доклад «Разработка инновационного бесклеточного продукта из провизорных органов для стимуляции регенеративных процессов заживления глубоких ран»	Товпекко Дмитрий Викторович – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной терапии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) НИЦ ВМА им. С.М. Кирова Кондратенко Альбина Александровна – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (тканевой инженерии) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) НИЦ ВМА им. С.М. Кирова
18:26-18:41	Доклад «Плацентарная терапия как способ коррекции метаболических изменений на фоне воспалительных процессов»	Кукес Илья Владимирович – руководитель научно-клинического отдела Международной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов, к.м.н.; лауреат гранта Президента РФ
18:43-18:58	Доклад «Возможности Лаеннестерапии в метаболической детоксикации организма»	Громова Ольга Алексеевна – научный руководитель Института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, д.м.н., профессор
19.00-19.30	Торжественное закрытие, награждение победителей Конкурса «Всероссийская научная школа "МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ"»	Ведущий: Андрей Малахов – тележурналист ВГТРК «Россия»

Торжественное открытие



**Святенко
Инна Юрьевна**

Председатель Комитета по
социальной политике Совета
Федерации Федерального
Собрания Российской
Федерации

Уважаемые участники и гости форума!

Комитет Совета Федерации по социальной политике одним из первых поддержал инициативу фонда им. В. П. Филатова по проведению форума «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ». И это не случайно. Человеческий интеллект — огромная сила! Вспомним классический пример античности, когда физически более крепкие спартанцы все-таки проиграли своим соперникам, интеллектуалам афинянам.

Задача развития науки через поиск талантливых исследователей не нова. Однако на практике все сложнее. Подчас у нужной идеи нет рычагов для реализации. А иногда молодость и опыт говорят на разных языках. Но всегда ключ к решению проблемы — во взаимопонимании.

Да, сильные идеи всегда рождались в борьбе, а великие ученые всегда отстаивали свои убеждения. Но сегодня мы стараемся создать условия, чтобы добиться соблюдения принципа «трех П» — понимания, поддержки и признания молодых ученых и перспективных исследовательских команд. Именно этой логике подчинена работа Десятилетия науки и технологий, объявленного Президентом.

Этой же логике следует форум «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ», призванный максимально объединить заинтересованные стороны: Министерство здравоохранения России, Сеченовский университет, МГУ и другие ведущие вузы нашей страны — все институты развития, которые привлечет фонд им. В. П. Филатова.

В программе форума я вижу имена самых авторитетных специалистов. Это большой успех организаторов и подарок нашей талантливой молодежи, получившей возможность услышать столь уважаемых экспертов и вместе с ними обсудить актуальную повестку, свои проекты и идеи в формате «здесь и сейчас».

Мой жизненный и профессиональный опыт говорит о том, что в любом деле ключ к успеху — в мотивации. Я вижу мотивацию организаторов, экспертов, партнеров форума. Поэтому желаю молодым лидерам здравоохранения, — будущему российской медицины, — такой же целеустремленности и заряженности на результат. И тогда обязательно придут понимание и признание.

Наш комитет, наши коллеги-сенаторы постараются обеспечить вам максимальную поддержку. Будем работать вместе!



**Москалькова
Татьяна Николаевна**

Уполномоченный по правам
человека в Российской Федерации

Одно из главных прав человека в его жизни — право на личностную и профессиональную самореализацию. Успешный состоявшийся специалист помогает сделать комфортнее жизнь своих близких, родных, т. е. осуществить и их надежды, их права. Но есть люди, которые могут помочь тысячам и даже миллионам. Речь о тех, кто изучает неизведанное, кто создает новые уникальные технологии, разрабатывает лекарственные препараты и средства реабилитации. Речь — о молодых ученых и инноваторах.

Работа в сфере медицины имеет самое высокое гуманитарное значение. Поэтому очень важна самореализация каждого талантливой исследователя и перспективной научной команды. Форум «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» помогает не только вам — будущему нашей науки и здравоохранения. Он помогает гражданам страны уже в ближайшее время получить качественное современное лечение.

Но добиться наилучших результатов можно, лишь объединившись и сверив актуальную повестку отрасли, встретившись с признанными организаторами науки. Инициатива Екатерины Александровны Дибровой, президента Международного фонда биомедицинских технологий им. В. П. Филатова, о проведении форума «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» и конкурса работ молодых ученых и специалистов здравоохранения, заслуживает самой высокой оценки. Отмечаю большую работу Минздрава России, Экспоцентра, МГУ и Сеченовского университета.

Главными же сегодня, безусловно, стали наши молодые медики, ученые, исследователи. Желаю Вам приобрести новые знания, компетенции, сделать многое для своего профессионального роста. Он важен не только вам, он важен всей нашей стране. Удачи! И верьте в себя, в свои знания, в свой успех!



**Семёнова
Татьяна Валерьевна**

Заместитель министра
здравоохранения
Российской Федерации

Святая цель форума — поддержка молодых ученых и знакомство студентов-медиков с инновационными разработками в медицине. Министерство здравоохранения уделяет этой работе большое внимание. Мы четко осознаём: в условиях, когда развитие технологий происходит стремительно, а открытия стали нормой жизни, результаты медицины напрямую зависят от исследовательского потенциала молодых ученых. Молодежь растет, привыкая к работе в условиях многозадачности, быстро анализируя и применяя полученную информацию.

Напомню слова министра здравоохранения Михаила Альбертовича Мурашко. Наша страна нуждается в новом классе ученых, которые будут иметь основную специализацию в определенной отрасли (например, в генетике), а дополнительные компетенции — в другой сквозной технологии (например, в цифровизации). Этот подход рождает новый класс представителей медицинской науки, способных совершить прорыв.

Форум «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» ценен, прежде всего, тем, что открывает нам новые имена перспективных ученых, работающих в разных регионах России. Да, молодым в науке всегда непросто. Но если не ставить перед собой амбициозных задач, не предпринимать усилий для их решения, трудно достичь значимых результатов. Поэтому сил Вам, успешности и, конечно же, дерзновения на пути осуществления Ваших идей!



**Дыдыкин
Андрей Валерьевич**

Заместитель руководителя Федерального
медико-биологического агентства России

Повестка форума очень близка нам и соответствует задачам, которые решает наше агентство в сфере развития инновационной науки. От решения этих задач зависит сегодня прорыв в медицине.

За последние несколько лет в ФМБА произошли серьезные изменения в области как фундаментальных, так и прикладных инновационных исследований. В целях создания новых высокоэффективных методов лечения и лекарственных препаратов мы ведем большую работу по развитию генетических технологий и разработке самой современной аппаратуры. Для этого у нашего агентства есть все возможности — и научно-исследовательский потенциал, и производственные площадки. Значительное внимание мы уделяем также междисциплинарному подходу в области трансляционной медицины.

Разумеется, среди первостепенных задач — развитие кадрового потенциала. Этому аспекту агентство также придает огромное значение. В нашей системе сегодня трудится более 1500 молодых ученых. Это значимый показатель — примерно четверть всего научного потенциала ФМБА.

Участникам форума от души желаем всегда хранить интерес к медицинской науке. Настойчивости вам, стойкости, твердости в достижении новых свершений в области инновационных исследований! И, конечно, оптимизма и крепкого здоровья!



Диброва Екатерина Александровна

Президент
Международного фонда
развития биомедицинских
технологий им. В.П. Филатова

Сегодня жизненно важен вопрос о будущем России — о ее силе, ресурсах, о качестве технологического суверенитета. Фонд биомедицинских технологий им. В. П. Филатова отчетливо понимает важность задач и работает над их решением. Нашу практическую школу прошли уже несколько сотен специалистов. Нам удалось изменить не только представления, но и актуальную клиническую практику в сферах регенеративной и восстановительной медицины, гепатологии, неврологии, антивозрастной медицины и в ряде других направлений. И мы видим: именно молодые исследователи способны максимально быстро осваивать и развивать инновационные идеи.

Неслучайно фонд им. В. П. Филатова стал и организатором проекта «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ», который был представлен в 2022 г. на Петербургском международном экономическом форуме. Увидев огромный отклик, получив обратную связь и поддержку от Совета Федерации, мы сформировали программу нашего форума, определили ее прикладные треки.

Региональный трек помогает понять, какие решения можно масштабировать и почему. Что удалось командам молодых ученых? В чем успех их проектов? Что эти проекты дадут регионам?

Трек «Наука — медицине. Движение на опережение» позволяет соединить стратегию с практикой: от задач клинической медицины — к конкретным научным методам решения.

Форсайт-сессия «Вы нужны России» — это взгляд на классические вопросы наставничества с позиций современного менеджмента. А, главное, с позиций эффективности конкретных KPI.

Сегодня «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» создает уникальную команду лучших представителей всех поколений ученых, широкого круга специальностей и направлений — для нашей молодежи и вместе с нашей молодежью. Уже есть конкретный результат: в 2021 г. на конкурс молодых ученых, который проводится в рамках форума, было отобрано 65 научных эссе из 86 медицинских вузов и НИИ, а в этом году — уже 176 научно-прикладных работ из 206 медицинских вузов и исследовательских центров. Это не просто трехкратный рост — это заинтересованность. И это признание.

От имени инициатора форума, Международного фонда развития биомедицинских технологий имени академика В. П. Филатова, выражаю искреннюю признательность за деятельную и последовательную поддержку в реализации нашей идеи заместителю Председателя Совета Федерации Галине Николаевне Кареловой, Уполномоченному по правам человека в Российской Федерации Татьяне Николаевне Москальковой, заместителю министра здравоохранения Российской Федерации Татьяне Владимировне Семеновой, генеральному директору Экспоцентра Алексею Григорьевичу Вялину. И, конечно, наша благодарность научным партнерам — Сеченовскому университету, Университетской клинике МГУ им. М. В. Ломоносова, Медицинскому университету им. Н. И. Пирогова, главным внештатным специалистам Минздрава.

Опыт последних лет показал: медицина и система здравоохранения — важнейший ресурс развития нашей страны. И главными здесь были и будут профессионалы — ученые, инноваторы, талантливые практики и клиницисты.

Уверена, системная многоплановая работа форума «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» даст значимый импульс в понимании будущего российской медицины и окажется полезной в достижении профессиональных целей новому поколению ученых — думающей амбициозной молодежи.



Селиванов Сергей Викторович

Первый заместитель
генерального директора
АО «ЭКСПОЦЕНТР»

Благодаря вниманию, которое руководство нашей страны уделяет развитию медицинской науки, мы с вами имеем честь находиться на мероприятии, вошедшем сразу в две инициативы Десятилетия науки и технологий — это «Проектирование будущего» и «Площадки для взаимодействия науки, бизнеса, государства и общества».

Важнейшими задачами стали сегодня привлечение в сферу научных разработок талантливой молодежи и популяризация, продвижение данных работ. Этим задачам полностью соответствует и наш форум. Без преувеличения, «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» — один из самых ответственных проектов Экспоцентра. Мы видим, как значимость форума с каждым годом повышается. В первую очередь, благодаря энергии его организаторов — Международного фонда развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова и лично президента фонда Е. А. Дибровой.

Один из девизов нашей площадки — «Демонстрируем будущее». Это означает, что мы должны действовать на опережение, представляя в рамках своих выставок только передовые инновационные технологии и оборудование завтрашнего дня, на котором вам, наши уважаемые молодые ученые и студенты, и придется скоро работать.

Хочу отметить: в нынешней Российской неделе здравоохранения принимают участие более 760 предприятий, и 635 из них — это отечественные производители. В рамках 3 выставок («Здравоохранение», «Здоровый образ жизни» и «MedTravelExpo. Санатории. Курорты. Медицинские центры») участники из 10 стран и 45 субъектов Российской Федерации представляют экспозиции, демонстрирующие самые передовые подходы в реализации национальных проектов «Здравоохранение», «Демография», «Туризм и индустрия гостеприимства» и федерального проекта «Развитие экспорта медицинских услуг».

Визитной карточкой Российской недели здравоохранения всегда была деловая программа. Ее частью стал Междисциплинарный форум «Медицина молодая». Я уверен: форум ждет большое будущее! Неслучайно его дебют, состоявшийся в прошлом году, прошел в рамках объявленного Президентом России Года науки и технологий, а продолжение происходит сейчас — в рамках Десятилетия науки и технологий.

Поздравляю всех с началом работы нашего форума. А конкурсантам желаю творческого неравнодушия, новых идей и, конечно, побед!



Камалов Армаис Альбертович, спикер

Фундаментальная наука — в практическое здравоохранение. Опыт Московского университета

Директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, академик РАН

Соавторы: Камалов А.А., Габбасова Л.А., Нестерова О.Ю.

Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Долгий путь от получения результатов научных исследований до их внедрения в клиническую практику связан с разобщенностью фундаментальной науки и практической медицины и, как правило, с отсутствием консолидирующей научно-практической площадки.

Для решения этих проблем на базе Московского государственного университета была реализована модель академического медицинского центра. Основопологающим ядром модели стал Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова. Мы ведём активную медицинскую и исследовательскую деятельность совместно с факультетом фундаментальной медицины и рядом других подразделений МГУ, в том числе, в формате междисциплинарных научно-образовательных школ (НОШ). Эти школы были организованы по инициативе ректора МГУ В. А. Садовниченко ради объединения научного потенциала классического университета и трансляции фундамен-

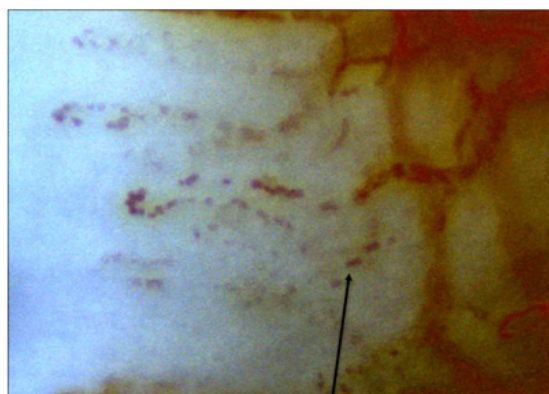
тальных исследований в практику отраслей, включая здравоохранение.

Сегодня в МГУ созданы уникальные условия для устойчивого развития фундаментальных и прикладных исследований, их апробации и внедрения в практику. Активно вовлечены в этот процесс студенты, ординаторы, аспиранты и молодые ученые.

В университете разработан и внедрен в практическое здравоохранение ряд важных продуктов, среди которых — система неинвазивной молекулярно-генетической диагностики рака мочевого пузыря на основе измерения внеклеточной ДНК, а также система «умного лазера» для определения оптических свойств ткани во время эндоскопических операций на органах мочевыводящей системы. Помимо этого, разработана методика цифровой неинвазивной капилляроскопии для изучения гемостаза и кровообращения. Капиллярный кровоток изучается в области кутикулы ногтевого ложа, т. к. имен-



Норма



Агрегация эритроцитов

Рисунок 1. Цифровая неинвазивная капилляроскопия

Телемедицинские технологии МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова

Направление медицины, основанное на использовании компьютерных и телекоммуникационных технологий для обмена медицинской информацией между специалистами и пациентами с целью повышения качества диагностики и лечения конкретных пациентов.

Линейка продуктов и сервисов в области цифрового здравоохранения, разработанных ведущими специалистами и экспертами в области медицины, биомедицины, микроэлектроники и информатизации для дистанционного мониторинга физиологических параметров человека и обработки данных с использованием современных технологий и искусственного интеллекта.

Медицинская платформа, предлагающая новые возможности в создании виртуальной клиники для медицинских работников и пациентов, позволяет решить текущие и перспективные задачи автоматизации ведения пациентов с использованием современных технологий и искусственного интеллекта. Медицинская платформа собирает, обрабатывает, хранит все показатели и с помощью алгоритмов обеспечивает поддержку принятия врачебного решения.

Терминал «Здоровье» - автоматизированный диагностический комплекс регистрации параметров здоровья для обследования физиологических параметров здоровья человека и проведения опроса с использованием тестов для пациентов разного пола и возраста.

Мобильный диагностический кейс №1 предназначен для дистанционного сбора и анализа персонализированных физиологических показателей с возможностью передачи по беспроводным каналам связи, интерпретацией и визуализацией посредством мобильного приложения.

Биохимическая мобильная лаборатория «в кармане», предназначенная для экспресс-анализа мочи по 11 показателям с использованием тест-полосок.

Мобильный диагностический кейс №2, предназначенный для прохождения **предсменных и предрейсовых осмотров**.



* Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова (МНОЦ МГУ) совместно с Физическим факультетом МГУ и индустриальными партнерами АО «ТБС» и ООО «МКС».

Рисунок 2. Умные системы мониторинга и дистанционного управления здоровьем

но в этой области отмечается горизонтальный ход сосудов. Мы имеем возможность увидеть их на плоскости в полном срезе (рис. 1). Данная методика может стать простым дополнением классических лабораторных тестов для решения наиболее острых клинических задач современной медицины — предсказания рисков тромбообразования, коррекции и персонализации антитромботической терапии с учетом индивидуальных профилей пациентов.

Для обеспечения доступности медицинской помощи в медпунктах отдалённых районов созданы умные системы мониторинга и дистанционного управления здоровьем (рис. 2). Эти комплексы разработаны с использованием оригинального программного обеспечения, включающего алгоритмы искусственного интеллекта, и обеспечивают возможность этапного прохождения всех необходимых процедур, включая самостоятельное скрининговое измерение жизненно важных параметров на доврачебном этапе и получение чек-листа.

Инфраструктурный и научный потенциал МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова позволяет решать и самые передовые науч-

но-технологические задачи. На базе структурного подразделения центра, Института регенеративной медицины, развернут научно-производственный участок, включающий комплекс оборудованных производственных помещений, в которых обеспечивается производство и выпуск тканеинженерных и клеточных продуктов. Функционирует криохранилище. В течение нескольких лет проводятся исследования, посвященные изучению роли мезенхимных стромальных клеток (МСК) в регуляции ниш стволовых клеток и поиску возможностей стимуляции восстановления поврежденных ниш с помощью МСК. Основные направления связаны с лечением мужского бесплодия, фиброза лёгких, пролежней.

Таким образом, в МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова создается комплексная инновационная, исследовательская, опытно-конструкторская, клиническая, образовательная и научно-производственная база для разработки и внедрения передовых медицинских технологий. Этот подход обеспечит ускоренную трансляцию результатов фундаментальных исследований в медицинскую практику.



Тивтикян Александр Сергеевич, спикер

Жидкостная биопсия с выявлением внеклеточной опухолевой ДНК в диагностике рака мочевого пузыря

Сотрудник научного отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова

*Соавторы: Тивтикян А.С., Джайн Марк, Камалов Д.М., Самоходская Л.М., Цигура Д.А.,
Нестерова О.Ю., Стригунов А.А., Афанасьевская Е.В., Камалов А.А.*

Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Рак мочевого пузыря (РМП) — наиболее распространенное злокачественное новообразование мочевыводящих путей. В группу риска по заболеваемости РМП попадают лица, подверженные хроническому воздействию ароматических аминов. При этом более половины случаев РМП у мужчин связано с курением.

В зависимости от стадии опухоли, заболевание можно разделить на 2 основных класса:

- мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря (МНРМП), который либо ограничен уротелием (карцинома in situ (Tis), стадия Ta — 5-летняя выживаемость 95,4%), либо собственной пластинкой слизистой (стадия T1 — 5-летняя выживаемость ~88%);

- мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) (стадии T2, T3 и T4, представляющие 5-летнюю выживаемость 69,4%, 34,9% и 4,8% соответственно).

МНРМП представляет собой наиболее часто диагностированную форму РМП (~70-80% пациентов). Для лечения МНРМП применяют трансуретральную резекцию опухоли мочевого пузыря (ТУР), которая считается основополагающей операцией для диагностики, лечения и прогноза заболевания. Тем не менее, МНРМП демонстрирует высокую частоту рецидивов (50-70%) с прогрессией опухоли в сторону инвазивных (10-15% случаев). Чрезвычайная частота рецидивов и вероятность прогрессирования требуют постоянного наблюдения пациентов с МНРМП с помощью контрольных цистоскопий (каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет) и цитологического исследования мочи, что делает МНРМП одним из самых дорогостоящих злокачественных новообразований для национальных систем здравоохранения развитых стран.

Таким образом, на данный момент существует острая необходимость в улучшении диагностики и последующего наблюдения за пациентами с РМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

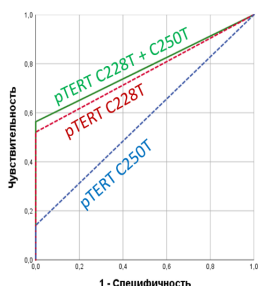
105 пациентов были разделены на 2 группы — аналитическую (пациенты с верифицированным РМП (n=70), здоровые добровольцы (n=35)) и группу «Second look» (n=10).

Практическая часть исследования проведена с помощью наборов Circulating Nucleic Acid Kit QIAamp (Qiagen, Германия), QX200 ddPCR (Droplet Digital PCR — Bio-Rad, США). Для всех экспериментов использован положительный контроль каждой мутации. Праймеры и зонды для ddPCR представляли собой промоторы TERT C228T/C250T. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 26.0.0.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При пороговом значении фракции опухолевой ДНК 0,34% данная методика продемонстрировала высокую специфичность (100%) и чувствительность (56%) в аналитической группе (рис. 1). В группе «Second look» у 3/10 пациентов в моче присутствовала мутантная ДНК промотора TERT C228T, у 1/10 — C250T. При этом у 1 пациента был отмечен рецидив рака мочевого пузыря через 1 год после забора анализа.

ROC-анализ



Медицинский центр МГУ

Параметр	Значение
Чувствительность	56%
Специфичность	100%
Точность	72,5%
ППЗ	100%
ОПЗ	56%
AUC (pTERT C228T+C250T)	0,782
Пороговое значение	0,3%

ППЗ и ОПЗ – положительное и отрицательное предсказательные значения; AUC – площадь под кривой

ВЫВОД

Жидкостная биопсия мочи обладает высоким диагностическим потенциалом, что делает ее важным элементом персонализированного подхода в медицине. В рамках данного проекта планируется расширение мутационной панели, длительное наблюдение за больными после ТУР, а также скрининг промышленных работников, подвергшихся воздействию специфических канцерогенов.

Рисунок 1. ROC-кривая для выявления рака мочевого пузыря методом жидкостной биопсии.





Нестерова Ольга Юрьевна, спикер

Гендерные особенности Covid-19: Что мы узнали в эпоху пандемии?

Сотрудник научного отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, старший преподаватель кафедры урологии и андрологии ФМ МГУ им. М.В. Ломоносова

**Соавторы: Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А.,
Нестерова О.Ю., Стригунов А.А., Тивтикян А.С.**

Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Согласно данным мировой статистики, посвященным гендерным особенностям COVID-19, мужчины и женщины вакцинируются и болеют COVID-19 с одинаковой частотой. Однако при этом женщины тестируются гораздо чаще, чем мужчины. Одновременно достоверно показано, что для мужской части населения характерно более тяжёлое течение заболевания, с более высокой частотой госпитализаций, реанимационных действий и летальных исходов.

Для понимания таких гендерных особенностей следует обратиться к патогенезу заболевания. Ещё на ранних этапах пандемии были установлены два главных белка, необходимых для проникновения SARS-Cov-2 в клетки — это трансмембранная сериновая протеаза 2 типа (TMPRSS2) и ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). Андрогены, а именно активный метаболит тестостерона, дигидротестостерон, увеличивают экспрессию TMPRSS2 и, как показывают исследования *in vitro*, экспрессию АПФ2. Соответственно, повышение экспрессии данных белков обеспечивает возможность поражения большего количества клеток вирусом SARS-Cov-2, поддерживая тем самым вирусную нагрузку.

В связи с этим нами было запущено исследование — «Особенности течения НОвой коронавирусной инфекции и ВАрианты ТЕрапии боЛЬных в зависимости от андрогенного статуса» (ОСНОВАТЕЛЬ). В ходе исследования все мужчины были разделены на 2 группы — в зависимости от концентрации общего тестостерона.

Было установлено, что для пациентов с более низким уровнем тестостерона характерна большая выраженность системного воспаления, что проявлялось повышенным уровнем С-реактивного белка, нейтрофилов. Кроме того, для пациен-

тов с низким тестостероном характерен повышенный риск тромбозомболических осложнений, что проявлялось более высоким уровнем Д-димера. Аналогичная взаимосвязь для дигидротестостерона отсутствовала. Напротив, была обнаружена слабая ассоциация дигидротестостерона с увеличением С-реактивного белка (рис. 1).

С учетом таких неоднозначных данных относительно дигидротестостерона нами был запущен второй этап ОСНОВАТЕЛЯ, сосредоточенный уже непосредственно на взаимосвязи COVID-19 и дигидротестостерона. В данную часть исследования было включено 1678 пациентов, наблюдавшихся амбулаторно с диагнозом «гиперплазия простаты». Были проанализированы их электронные медицинские карты, для финального анализа отобрано 1490 пациентов. Из них 269 принимали ингибиторы 5-альфа-редуктазы, а 1221 не принимали. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы препятствуют переходу тестостерона в его активный метаболит, дигидротестостерон. Уже с первой недели приёма концентрация дигидротестостерона падает до минимума, в то время как концентрация тестостерона при этом не изменяется.

После статистического анализа данных нами было показано, что мужчины, принимающие ингибиторы 5-альфа-редуктазы, болеют COVID-19 реже и госпитализируются по этому поводу также реже (рис. 2). При этом длительность приёма ингибиторов 5-альфа-редуктазы не влияет на заболеваемость и течение COVID-19.

Таким образом, можно говорить о том, что уровень дигидротестостерона может быть ассоциирован с повышенной заболеваемостью и тяжёлым течением COVID-19.

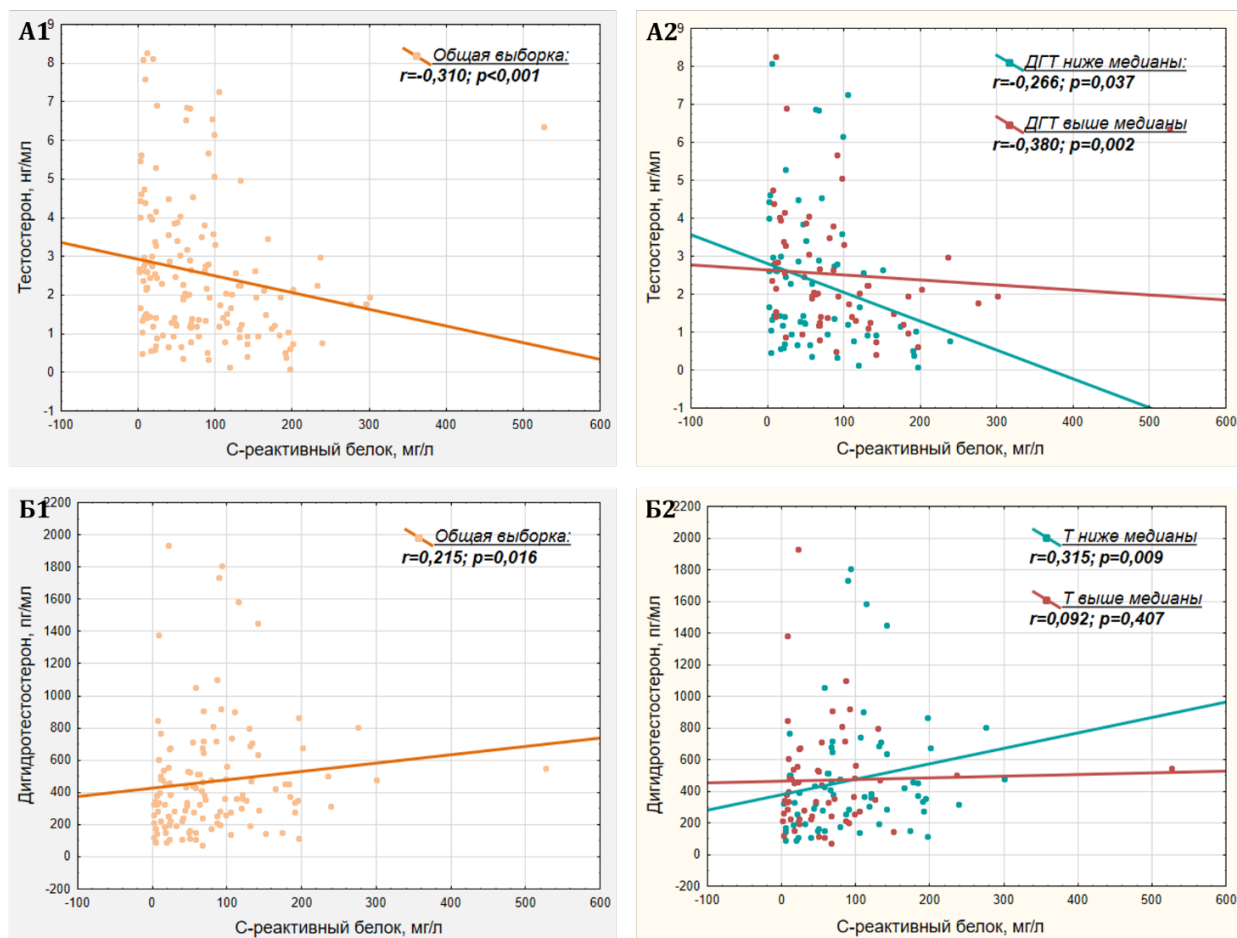


Рисунок 1. Результаты корреляционного анализа С-реактивного белка при поступлении тестостерона и дигидротестостерона; (A1) тестостерон и С-реактивный белок в общей выборке пациентов; (A1) тестостерон и С-реактивный белок в группе пациентов с дигидротестостероном.

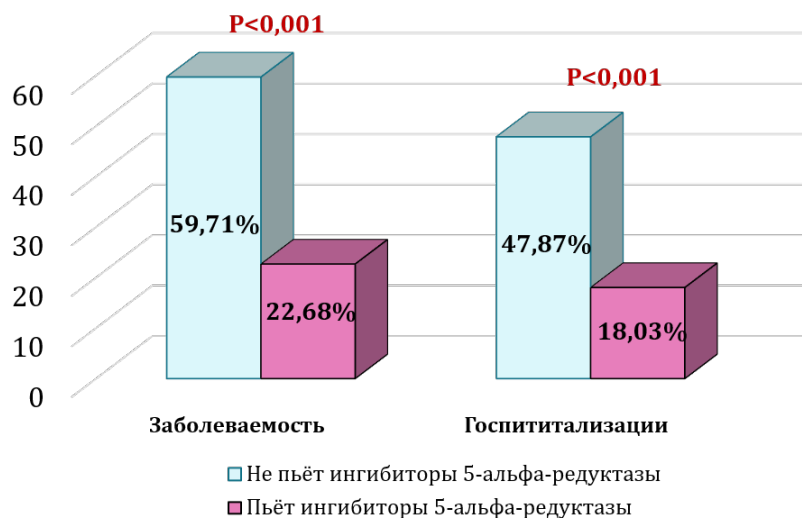


Рисунок 2. Частота заболеваемости COVID-19 и госпитализаций по этому поводу в зависимости от приёма ингибиторов 5-альфа-редуктазы.



Джайн Марк, спикер

Цитокиновое и микробиомное профилирование менструальной крови в оценке рецептивности эндометрия при экстракорпоральном оплодотворении

Сотрудник отдела лабораторной диагностики МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, аспирант кафедры многопрофильной клинической подготовки ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, председатель Совета молодых ученых МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова

Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Бесплодие определяется как невозможность зачать в течение 1 г. регулярных незащищенных половых актов (или в течение 6 мес. в том случае, если женщина моложе 35 лет) [7]. По всему миру с данной проблемой сталкивается ~15% пар репродуктивного возраста; мужской фактор является значимым примерно в половине случаев [8]. В настоящее время для борьбы с бесплодием доступны вспомогательные репродуктивные

технологии (ВРТ). Ежегодно совершается ~2 млн циклов ВРТ по всему миру, из них лишь ~25% приводят к успешному исходу беременности [6].

Известно, что низкое качество эмбриона ответственно за ~30% неудачных имплантаций [9]. Однако куда большим вкладом обладает иная причина нарушения имплантации — пониженная рецептивность эндометрия (РЭ) [1].



xMAP* анализ

Сбор биоматериала в частной клинике репродуктивной медицины REMEDI

Статус набора пациентов***
42/100

Исход ЭКО
↑ X%
↓ Y%

Сопоставление клинических данных

Методология

Осадок и надосадочная жидкость замораживаются отдельно при -80°C

Гормональный профиль биомаркеров

Технология полимеразной цепной реакции в реальном времени

Подбор критериев включения/исключения

РЭ — это способность эндометрия принять эмбрион и обеспечить для него оптимальные трофический статус и микроокружение [4]. В настоящее время не существует общепризнанного подхода к количественной оценке РЭ. Был проведен ряд исследований, посвященных оценке РЭ посредством анализа биоптата эндометрия, гистероскопии и ультразвукового исследования [2, 5]. К сожалению, в недавнем мета-анализе было заключено: данные подходы к оценке РЭ не способны прогнозировать клиническую беременность в ВРТ-цикле [3].

Впрочем, существуют и менее инвазивные способы получить информативный биоматериал из женского полового тракта. Например, анализ менструальной крови. Целью данного проекта стала разработка технологии неинвазивного цитокинового и микробиомного профилирования эндометрия для оценки его рецептивности у пациенток с бесплодием. Ниже представлены промежуточные результаты первой фазы исследования, посвященной сравнительному микробиологическому профилированию разных участков женского полового тракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 100 пациенток с бесплодием, проходивших лечение в Институте репродуктивной медицины «РЕМЕДИ». Лабораторные исследования проводились в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М. В. Ломоносова. У каждой участницы исследования проводились сбор мазков из влагалища и шейки матки, а также аспирация эндометриального секрета.

В биоматериале методом полимеразной цепной реакции в реальном времени проводился анализ 28 групп микроорганизмов и 3 представителей семейства *Herpesviridae*. Помимо этого, были измерены уровни человеческой ДНК для контроля качества сбора биоматериала. Количественные данные ана-

лиза представителей микробиоты нормализовались по уровню общей бактериальной массы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая бактериальная масса уменьшилась в ряду «влагалище — шейка матки — эндометрий» ($7,94107 (2,54107 — 2,54108)$ против $1,34107 (2,74106 — 4,04107)$ против $6,34103 (1,64103 — 4,04104)$ соответственно; $p < 0,0001$ — для всех сравнений). В то время как все влагалищные и цервикальные образцы были положительны по бактериальной ДНК, в 16% образцов эндометрия ее не удалось выявить вовсе. В ходе анализа разнообразия микробиоты было установлено, что индексы Шэннона были сравнимы по количественным значениям в шейке матки и влагалище ($1,4410-2 (1,6410-3 — 6,5410-1)$ против $1,9410-2 (2,3410-3 — 5,3410-1)$ соответственно; $p = 0,502$). В то же время в эндометрии индекс разнообразия был значимо ниже ($0 (0 — 1,4410-1)$, $p < 0,0001$). Такие патогенные агенты, как *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, и *Herpes simplex virus 2*, отсутствовали во всех исследуемых образцах. Среди микроорганизмов и вирусов ($n = 17$), выявленных, как минимум, один раз, результаты образцов влагалища и шейки матки были значимо схожи для 8 таксонов ($p < 0,05$). В то же время микробиологический профиль эндометрия отличался от двух других отделов, имея более низкие уровни выявляемости для 14/17 таксонов ($p < 0,05$), за исключением группы *Candida spp.*, в случае которой значимые отличия имелись только в сравнении с влагалищными образцами.

ВЫВОДЫ

Эндометрий пациенток с бесплодием обладает уникальным микробиологическим профилем, значительно отличающимся от такового во влагалище и шейке матки. Различные иммунологические и биохимические взаимодействия между представителями микробиоты и эндометрием могут играть важнейшую роль в регуляции РЭ, и эту роль еще предстоит установить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Baltaci V. et al. Relationship between embryo quality and aneuploidies // Reproductive BioMedicine Online. 2006. Vol. 1 (12). P. 77–82.
- [2] Chan S. L. et al. Association and clinical utility of NAT2 in the prediction of isoniazid-induced liver injury in Singaporean patients. // PloS one. 2017. Vol. 10 (12). P. e0186200.
- [3] Craciunas L. et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: A systematic review and meta-analysis // Human Reproduction Update. 2019. Vol. 2 (25). P. 202–223.
- [4] Lessey B. A., Young S. L. What exactly is endometrial receptivity? // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 4 (111). P. 611–617.
- [5] Maia-Filho V. O. A. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and E-cadherin expression in the endometrium during the implantation window of infertile women before in vitro fertilization treatment // Reproductive Sciences. 2015. Vol. 4 (22). P. 416–422.
- [6] Mouzon J. de et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies world report: Assisted reproductive technology 2012 // Human Reproduction. 2020. Vol. 8 (35). P. 1900–1913.
- [7] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion // Fertility and Sterility. 2013. Vol. 1 (99). P. 63.
- [8] Sun H. et al. Global, Regional, and National Prevalence and Disability-Adjusted Life-Years for Infertility in 195 Countries and Territories, 1990–2017: Results from a Global Burden of Disease Study, 2017 // Aging. 2019. Vol. 23 (11). P. 10952–10991.
- [9] Zhu J. et al. Does IVF cleavage stage embryo quality affect pregnancy complications and neonatal outcomes in singleton gestations after double embryo transfers? // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2014. Vol. 12 (31). P. 1635–1641.



Долгушин Григорий Олегович, спикер

Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репликативного старения у женщин

Клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова

Соавторы: Орлова Я.А.¹, Плисюк А.Г.¹, Долгушин Г.О.¹, Кириллова К.И.¹, Михеев Р.К.², Андреева Е.И.^{3,4},

¹ Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

² ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

³ ГНУ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

⁴ ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Ключевые слова: скорость пульсовой волны, теломеры, менопаузальная гормональная терапия (МГТ).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние длительной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на показатели биологического возраста женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 25 женщин, получавших МГТ. У 14 из них имела место своевременная менопауза, еще у 11 имелась преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ).

Критериями включения в исследование для пациенток группы менопаузы были: возраст ≥ 50 лет, менопауза ≥ 5 лет, прием МГТ ≥ 5 лет.

Критериями включения в исследование для пациенток группы ПНЯ были: возраст < 40 лет, соответствие критериям ПНЯ, прием МГТ ≥ 5 лет.

Группа контроля включила женщин, не получавших МГТ, и мужчин: 14 женщин со своевременной менопаузой длительностью более 5 лет, в возрасте ≥ 50 лет, 11 женщин с сохраненной менструальной функцией в возрасте < 40 лет, 28 мужчин в возрасте ≥ 50 лет, 11 мужчин в возрасте < 40 лет. Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании, онкологическое заболевание в активной фазе или ремиссия менее 5 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (кроме артериальной гипертензии), морбидное ожирение.

У всех пациентов производилось исследование биохимического анализа крови, скорости пульсовой волны (СПВ), измерялась длина теломер в мононуклеарных клетках периферической крови методом амплификации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя длина теломер у пациенток, принимающих МГТ, была значимо меньше, чем у женщин, не принимающих МГТ, и у мужчин соответствующего возраста. Достоверных различий по длине теломер у мужчин и женщин, не принимавших МГТ, не выявлено. Корреляционный анализ длины теломер с возрастом пациенток и длительностью менопаузы выявил значимые отрицательные корреляционные связи средней силы: $R = -0,365$, $p = 0,022$ и $R = -0,319$, $p = 0,047$ соответственно. СПВ, как маркер жесткости артерий, не различался между группами. Средняя длина теломер у мужчин молодого возраста была сопоставима с длиной теломер у здоровых женщин и женщин с ПНЯ, получающих МГТ. СПВ также не различалась между группами молодых пациентов.

При проведении регрессионного анализа с учетом множественных конфаундеров (возраста пациенток и длительности приема МГТ) в группе женщин постменопаузального возраста выявлено: основным фактором, связанным с длиной теломер, был факт приема МГТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании длина теломер демонстрировала прямую отрицательную связь с возрастом пациентов и не зависела от их пола. МГТ у женщин не доказала защитную роль в отношении длины теломер и жесткости магистральных артерий, однако ассоциировалась с более благоприятным метаболическим профилем у женщин со своевременной менопаузой.

Для определения роли МГТ в отношении репликативного старения необходимо проведение продольных исследований в параллельных группах.



Миронова Екатерина Дмитриевна, спикер

Роль иммуноморфологических показателей в прогнозировании исходов дивертикулярной болезни толстого кишечника

Ассистент кафедры поликлинической терапии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н.

Дивертикулярную болезнь толстого кишечника (ДБТК) традиционно называют заболеванием западной цивилизации. Однако, согласно наиболее актуальным современным данным, за последнее десятилетие произошел значительный скачок распространенности этого заболевания среди населения всего мира.

Установлено также, что ДБТК и колоректальное новообразование имеют общие факторы риска: пожилой возраст, пристрастие к пище с недостаточным содержанием пищевых волокон, употребление пищи с высоким содержанием животных жиров.

Имеются данные, подтверждающие высокую ассоциацию между дивертикулами, развитием аденоматозных полипов — предшественников колоректального рака (КРР), и самим колоректальным раком.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить роль экспрессии Ki-67 и α -SMA в слизистой оболочке толстого кишечника у больных с ДБТК и при ее сочетании с аденоматозными полипами кишечника (АПК) и КРР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были приняты участники с ДБТК при ее сочетании с колоректальным раком и АПК. Также приглашены пациенты группы «Сравнение»: это абсолютно здоровые пациенты, не имеющие заболеваний, связанных с желудочно-кишечным трактом.

Согласно полученным результатам, пациенты с дивертикулярной болезнью Ki-67 и α -SMA имели более высокую экспрессию по сравнению с пациентами, не имеющими новообразований в кишечнике (в том числе, и дивертикулярные болезни). Также данные показатели оказались выше среди пациентов с аденоматозными полипами. Пик его значения наблюдался среди пациентов с КРР.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в ходе исследования данные находят подтверждение в исследованиях западных коллег. Другими словами, данную проблему активно изучают зарубежные колопроктологи и гастроэнтерологи, которые точно так же ищут ответ на вопрос, могут ли данные показатели быть запускающими факторами в развитии новообразований и дивертикулярной болезни.

ВЫВОД

ДБТК и ее сочетание с АПК и КРР имеют различия в количестве эндокринных клеток слизистой оболочки кишечника, секретирующих Ki-67 и α -SMA. При КРР отмечается увеличение содержания Ki-67 и α -SMA.

В дальнейшем планируется разработать систему прогнозирования развития непосредственно ДБТК и дифференциации пациентов с дивертикулярной болезнью, которые подвержены развитию АПК с последующей трансформацией данной патологии в колоректальный рак.



Секция «MEDTECH и R&D В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»

«Сейчас как никогда важно поддерживать и возвращать нашу талантливую молодежь. Именно вы станете оплотом, фундаментом отечественного здравоохранения, здоровья наших родных, близких, всех россиян!»



Селиванов Сергей Викторович
Первый заместитель генерального
директора АО «ЭКСПОЦЕНТР»



Коробко Игорь Викторович

Комплексные меры по повышению эффективности и результативности прикладных научных исследований в интересах медицины и здравоохранения

Директор Департамента науки и инновационного развития Министерства здравоохранения РФ

Наука и технологии стали ключевыми драйверами развития в различных областях человеческой деятельности. При этом сегодня как никогда актуально скорейшее внедрение результатов научных исследований в практическую сферу.

Напомню: научные исследования традиционно разделяют на фундаментальные и прикладные. Фундаментальные создают базис для прикладных разработок. Это получение знаний, которые не направлены непосредственно на практическое применение. А задача прикладных работ — получить практически применимый результат. В этом отличительная черта отраслевой науки. В том числе, медицинской.

Роль научно-технического прогресса в медицине и здравоохранении трудно переоценить. К вопросам эффективности и результативности отраслевой медицинской науки Минздрав России обратился несколько лет назад: часть средств на при-

кладные исследования и разработки мы начали направлять на реализацию приоритетных проектов, нацеленных на решение конкретных задач отрасли. Это помогло реализовать прорывные идеи, обеспечивая административное сопровождение проектов и четкое планирование работ.

Подход доказал свою результативность в рамках приоритетных проектов. Например, в условиях пандемии COVID-19 в кратчайшие сроки удалось создать вакцину от новой коронавирусной инфекции — Спутник V. Был также создан ряд вакцинных препаратов, которые в настоящее время успешно проходят клинические исследования. Разработаны и уже применяются, пока в формате ядерных аптек, инновационные радиофармацевтические препараты и диагностические тест-системы.

Но этот подход, показав свою эффективность в части отдачи, потребовал значительных административных ресурсов и,



честно говоря, оказался малоприспособленным для тиражирования и масштабирования. Кроме того, пандемия COVID-19 и реагирование на этот вызов сектора исследований и разработок еще раз указали на существующие барьеры, которые препятствуют эффективному внедрению в практику результатов научных исследований. Для комплексного системного решения подобных проблем в 2021 г. была разработана одна из 42 одобренных руководством страны инициатив социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 г. — «Медицинская наука для человека». Сегодня она реализуется в формате одноименного федерального проекта.

Какие барьеры должен убрать федеральный проект? Предлагаю ответить на этот вопрос в соответствии с логикой жизненного цикла научных разработок для медицины и здравоохранения.

Первое — целеполагание: насколько результат разработки будет востребован практическим сектором? Исследователь, выбирая объект разработки, всегда сталкивается с этим вопросом. Для его систематизации в настоящее время создается система приоритетов медицинской науки. Она категорично разделена на 7 типов приоритетов, одобренных координационным советом, который создан в рамках реализации федерального проекта. К этим приоритетам отнесены влияние результата разработки на смертность и инвалидизацию; сокращение временной нетрудоспособности; повышение качества жизни, связанного с состоянием здоровья; решение вопросов орфанных

« Сформированная система приоритетов будет в открытом доступе. С одной стороны, она должна стать ориентиром для разработчика при выборе инициативных тематик научных исследований. С другой, фактически представляя собой востребованный квалифицированный заказ, система приоритетов сделает научные разработки более привлекательными для инвесторов.

заболеваний; технологический прогресс и достижение рыночного превосходства.

В рамках оценки соответствия и степени влияния разработки на указанные категории будут приниматься во внимание как неудовлетворенные нужды, так и целесообразность лекарственных препаратов и медицинских изделий, потребность в их импортозамещении. Работа будет направлена на решение тех проблем медицины и здравоохранения, которые сегодня оказывают наибольшее влияние на данные приоритеты.

Сформированная система приоритетов будет в открытом доступе. С одной стороны, она должна стать ориентиром для разработчика при выборе инициативных тематик научных исследований. С другой, фактически представляя собой востребованный квалифицированный заказ, система приоритетов сделает научные разработки более привлекательными для инвесторов.

Вторая проблема, которую должен решить федеральный проект, — исключение разрозненности текущих и планируемых исследований и создание единого ландшафта компетенций научных сообществ. Эта задача будет решаться в рамках Единой государственной информационной системы учета научно-исследовательских и опытно-конструкторских и технологических работ, которая сейчас трансформируется в систему управления исследованиями. Эта система получит отраслевой сегмент для сбора информации о разработках в интересах медицины и здравоохранения. В том числе, информацию, отражающую отраслевую и продуктовую специфику. Это позволит не только консолидировать все медицинские и фармацевтические прикладные разработки, осуществляемые на бюджетные средства, но и оцифровать степень их технологической готовности в целях мониторинга реализации на основании объективно измеримых параметров.

В отраслевом модуле информационной системы также будут предусмотрены сервисные функции. Подчеркну еще раз: это будет, в том числе, каталог, реестр ключевых компетенций, которые могут быть востребованы в области медицинской науки. Также отраслевой сегмент даст возможность оценки результатов разработок, в том числе, ожидаемых результатов с учетом отраслевой специфики. Клинико-экономическая эффективность должна стать основным критерием значимости и востребованности разработки.

Сейчас мы в пилотном режиме активно нарабатываем практический опыт, принципы оценки результатов, подбираем нужные инструменты, источники данных и совершенствуем методику. Связанный с этим функционал отнесен к компетенции созданного в рамках федерального проекта Координационного центра исследований и разработок в области медицинской науки.

На другом конце процесса разработки — ее трансфер в индустрию и внедрение в практику. Это зона ответственности еще одного инфраструктурного элемента — Центра трансфера медицинских технологий. В его задачи входит сопровождение и консультирование в тех сферах, где, как правило, присутствует дефицит компетенций. Это планирование доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов, технических и клинических испытаний медицинских изделий. Среди других задач центра — содействие в формировании стратегии патентной защиты разработки и последующего управления, созданного правами на результат интеллектуальной деятельности. Сегодня это важнейший элемент трансфера технологий, внедрения разработок, взаимодействия с инвесторами и индустриальными партнерами.

Следовательно, Центр трансфера медицинских техноло-

гий должен обеспечить и комфортное продуктивное взаимодействие между разработчиками, потенциальными инвесторами и индустриальными партнерами. Для этого необходимо создать и поддерживать в актуальном состоянии каталог перспективных проектов, с их описанием потенциальной привлекательности для инвестора. Одновременно этот каталог позволит подобрать технически и технологически соответствующие разработки индустриальных партнеров. Оба сервиса также планируются в контуре отраслевого сегмента информационной системы в открытом доступе.

И, наконец, в функции Центра трансфера медицинских технологий входит непосредственное содействие конкретным разработчикам в подборе индустриальных партнеров или инвесторов и взаимодействие с ними.

Мы полагаем, создаваемая система позволит разрабатывать востребованные здравоохранением продукты и продукцию в рамках доступного финансирования. Система даст возможность повысить и эффективность приоритетных разработок медико-фармацевтической продукции, позволит избежать ошибок в планировании и окажет методическую помощь на всех этапах работы. В-третьих, она создаст условия для эффективного перехода разработок из научной лаборатории в индустриальный сектор и в практическое внедрение.

Последним двум целям посвящено еще одно мероприятие, поддержанное в рамках инициативы «Медицинская наука для человека». При разработке медицинских изделий и лекарственных препаратов, к сожалению, нередко возникают проблемы в поиске промышленной площадки для производства небольших объемов таргет-продукции, необходимой для проведения исследований, испытаний, регистрации. Обычно это оборачивается длительными поисками подходящих вариантов и увеличением сроков работ, а подчас может стать причиной стагнации самой разработки. Среди очевидных причин — нехватка технологических возможностей, например, в сфере клеточных технологий. В рамках инициативы предусмотрено создание 4 опытных производственных площадок, которые позволят гибко и быстро перестраивать технологические цепочки и менять производимый продукт. Одна из площадок, предназначенная для производства медицинских изделий, в том числе, тест-систем, должна начать работу уже в 2024 г. Плановый срок готовности остальных 3 площадок — 2026 г. Они будут нацелены на выпуск лекарственных препаратов на основе химического синтеза, клеточных технологий и генотерапевтических лекарств.

Опытные площадки создаются на базе сформированных в рамках федерального проекта «Медицинская наука для человека» научно-образовательных комплексов полного цикла. По сути, это будет консорциум, который обеспечит опытные производства экспериментальными лекарствами и медицинскими изделиями. Не исключается и производство продукции сторонних разработчиков. Также научно-образовательные комплексы предусматривают развитие образовательной составляющей в части компетенций управления правами на результат интеллектуальной деятельности, организации производства и регулирования медицинско-фармацевтической продукции. В базовом

объеме этими компетенциями сегодня должны владеть все исследователи, работающие в области медицинской науки.

Еще один ключевой элемент проекта — непосредственная поддержка клинических исследований лекарственных препаратов. Хорошо известно, что разработка лекарств сопряжена с очень высоким риском неудачи, который снижается от стадии разработки к стадиям доклинических и клинических исследований и далее минимизируется уже в ходе самих клинических исследований. Однако стоимость клинических исследований составляет основную долю расходов на создание препаратов. При этом для разработчика слишком велики затраты, а для инвестора и индустрии слишком велики риски «промахнуться» и пополнить так называемую «долину смерти» лекарственных препаратов. Поэтому инвестиции в первую и вторую фазу клинических исследований традиционно считаются высокорискованными. Поддержка федеральным проектом этих исследований как раз и призвана преодолеть или сгладить риски для лекарственных препаратов, разработанных в бюджетных учреждениях, и дать им в конечном итоге путевку в жизнь. В рамках проекта в уходящем

году уже было поддержано 15 подобных клинических исследований. Речь о препаратах для лечения онкологических заболеваний, для иммунопрофилактики инфекций, для применения в области кардиологии.

Мы надеемся, в целом реализация федерального проекта позволит повысить эффективность и результативность прикладных научных исследований в интересах медицины и здравоохранения. В конечном итоге, для наших граждан это означает доступность современных инновационных лекарственных препаратов, медицинских изделий, методов и способов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Сегодня я хочу особо отметить: ключевой фигурой инновационного развития всегда является разработчик. Никакие инфраструктурные преобразования не позволят добиться желаемого результата, если сам разработчик, планируя прикладные научные исследования, не будет мотивирован на достижение практического результата и на его практическое внедрение. Поэтому всегда будьте нацелены на достижения! А мы будем вам в этом помогать.



Гусев Александр Борисович

Формирование новых исследовательских и продуктивных компетенций медицинской науки

Руководитель Координационного центра ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России

В ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава функционирует Координационный центр исследований и разработок в области медицинской науки. В зоне нашей ответственности есть и так называемый ландшафт компетенций. Эта база данных содержит информацию о компетенции научных организаций и университетов, занимающихся научными исследованиями в области медицины.

Для чего нужен ландшафт компетенций? Прежде всего, он позволяет ориентироваться в выборе потенциального исполнителя и даже консорциума организаций при решении задач любой сложности. Эта база данных полезна и для выявления дефицита определенных компетенций. В любом случае, с ее помощью мы имеем возможность наблюдать и анализировать довольно динамичную картину: в ходе реализации различных проектов одни компетенции прирастают, развиваются, другие идут на спад.

Для дальнейшего внедрения в практическое здравоохранение особую значимость приобретают продуктивно-технологические компетенции. Они предполагают получение следующих типов результатов медицинской науки: лекарственный препарат,

медицинское изделие, новый материал, мишень для терапии, модель заболевания.

В чем уникальность созданного нами ландшафта компетенций? С одной стороны, сегодня в открытом доступе уже есть объемная систематизированная информация о российских научно-исследовательских организациях. Имею в виду базу ЕГИСУ НИОКТР. Есть также база данных патентов и база данных публикационной активности, которые отражают компетенции этих организаций.

Но наша работа более точечна. Она посвящена выявлению компетенций организаций, подведомственных Минздраву России. Это база данных вузов и научно-исследовательских учреждений, составленная с использованием сведений ЕГИСУ НИОКТР и основанная на информации о выполненных этими учреждениями работах в 2019-2021 гг.

В перспективе федеральным проектом «Медицинская наука для человека» предусмотрена работа по формированию ландшафтных компетенций не только для организаций Минздрава, но и для организаций других федеральных орга-



нов — Минобрнауки и ФМБА. Сюда же могут войти и ведущие университеты и другие научные учреждения, занимающиеся исследованиями в области медицины.

Важно отметить еще одну существенную характеристику картины, которую дает нам ландшафт компетенций: это их востребованность. Отправной точкой востребованности компетенций в медицине становятся сама поставленная перед исследователем задача и ее приоритетность, а прикладным результатом — уже упоминавшиеся новые лекарственные препараты, медицинские изделия и материалы. Востребованность компетенций можно рассматривать и с точки зрения трендов в мировой науке, которые реализуются в нашей стране.

В этой связи благодаря ландшафту компетенций можно обратить внимание на ситуацию с исследованиями в области

орфанных заболеваний. Так, согласно анализу данных ЕГИСУ НИОКТР, в 2021 г. по некоторым орфанным заболеваниям не было зарегистрировано ни одной работы, по ряду других зарегистрирована лишь одна работа, прямо или косвенно связанная с ними. Значит, в этой сфере мы имеем высокий резерв исследовательской активности, а понятие «востребованность компетенций» мы обязаны рассматривать с точки зрения оперативности решения актуальных задач.

В целом же ландшафт компетенций, ставший неотъемлемой частью федерального проекта «Медицинская наука для человека», позволит устранить разрозненность исследовательской деятельности при решении конкретных задач, поможет оперативно создавать эффективные исследовательские команды и консорциумы из разных подведомственных организаций.



Ширшин Евгений Александрович

Трансляция фундаментальных исследований в области физики в здравоохранение

Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
Медицинский научно-образовательный центр ФГБУОУ МГУ им. М.В. Ломоносова

Работа 7 научно-образовательных школ МГУ посвящена следующим направлениям: фундаментальные и прикладные исследования космоса; сохранение мирового культурно-исторического наследия; мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект; молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология; математические методы анализа сложных систем; будущее планеты и глобальные изменения окружающей среды; фотонные и квантовые технологии, цифровая медицина.

Как фотоника помогает развиваться медицине и, в частности, биомедицинским технологиям? Как известно, фотоника — это исследование живых систем с помощью света, определенные физические характеристики которого позволяют извлекать необходимые свойства молекул. Сегодня наиболее перспективные направления применения фотоники в биомедицине связаны с изучением глубины проникновения света в ткани организма и использованием диагностических меток. Основной нерешенной проблемой широкого распространения фотоники остается невоз-



Измерение пульса 1

Оксигенация: 2

- пульсоксиметрия
- носимые устройства
- fNIRS

Безманжетное измерение давления 3

Полный гемоглобин 4

Elgendi et al. The use of photoplethysmography for assessing hypertension NPJ digital medicine (2019)

<https://valencell.com/bloodpressure/>

Mannino et al., Nature communications

возможность света проникать глубоко в ткани организма: глубина излучения составляет максимум 1 см. Поэтому пока фотоника проигрывает таким методам диагностики, как УЗИ, МРТ, КТ.

Тем не менее, именно фотоника способна вывести медицинскую диагностику на принципиально новый уровень. Так, в 2008 г. лауреатами Нобелевской премии стали создатели генетически кодируемых флуоресцентных меток — флуоресцентных белков. Да, с помощью технологий генной инженерии можно подкрасить и сделать светящейся любую молекулу, но это невозможно применительно к человеку. Однако в организме человека существуют молекулы, которые позволяют извлекать полезную информацию.

Например, гемоглобин может быть оксигенированным или дезоксигенированным. На этом построено несколько диагностических методик. Так, в фитнес-трекерах пульс замеряется по анализу пульсовой волны: кровь пульсирует, кровенаполнение сосудов меняется. При этом фотоника позволяет наблюдать зелёное свечение на ткань. Так, при высоком уровне гемоглобина поглощения зелёного света больше. Соответственно, при низком уровне меньше и поглощение.

Широкое распространение сегодня получила пульсоксиметрия — контрольно-диагностический метод измерения уровня насыщения крови кислородом. Пульсоксиметр, с помощью которого легко измерить оксигенацию (т. е. сатурацию крови с кислородом), давно стал вполне доступным прибором. Механизм его работы связан с двумя спектральными диапазонами гемоглобина — оксигенированным и дезоксигенированным. По разнице в излучениях определяют оксигенацию и долю кислорода, получая ответ на вопрос, сколько гемоглобина связал

кислород. На этом же принципе основаны и современные методы интраоперационной флуоресцентной диагностики, нейро-визуализации.

В настоящее время совместно с клиникой МГУ реализован проект «Навигация при IPG-трипсии» — дробление камней с помощью лазерного излучения: через эндоскоп в орган заводят волокно с лазерным излучением, которое и дробит камень. Разработанная система позволяет также в реальном времени диагностировать повреждение слизистой.

Еще один нашедший применение в практике метод основан на свойстве поглощения молекулой воды, невидимом в инфракрасном диапазоне. Однако применение фотоники позволяет сканировать поглощение по глубине ткани, измеряя содержание воды в разных слоях кожи. Данную методику высоко оценили клиницисты в области терапии и кардиологии, она реализована в виде носимого устройства.

Среди перспектив применения фотоники в биомедицине — возможность разделить клетки по гетерогенности, увидеть ответ на химиотерапию и оценить ее эффективность.

Логичный вопрос: как строится работа в области применения фотоники в современной цифровой медицине? Физфак МГУ получает конкретную задачу от т. н. «постановщика задач» — клинициста или индустриального партнёра. Далее мы создаем рабочую группу, способную найти и реализовать решение задачи. Разумеется, работа всегда идёт во взаимодействии с клиникой, на базе которой метод проходит тестирование и воплощается в медицинскую практику.



Владимирский Антон Вячеславович, спикер

Искусственный интеллект в лучевой диагностике: хайп, наука, трансформация профессии

Заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы», д.м.н.

Соавторы: Владимирский А.В., Арзамасов К.М.

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы

Понятие «промышленная революция» означает существенное изменение общества под влиянием инноваций в технике и технологиях. Причем каждая переживаемая миром промышленная революция всегда связана с прорывными открытиями в науке.

Сегодня мы живем в условиях так называемой четвертой промышленной революции. Ее главная отличительная черта — переход к симбиозу технологий. Мы видим буквально «хайп» искусственного интеллекта (ИИ), который активно внедряется во все сферы жизни человечества, в т. ч., в медицину. При этом энтузиасты активно создают стартапы в надежде заработать миллиарды, но часто забывают о консультантах — экспертах с медицинским образованием. В результате появляются ИИ-алгоритмы, которые лишены возможности обобщения и перестают корректно работать при появлении данных, отличных от тех, которые были в обучающем наборе данных. Да и качество самих данных порой оставляет желать лучшего.

На практике ИИ-алгоритмы проходят тестирование на ограниченных выборках и в реальной клинической практике демонстрируют метрики, далёкие от целевых. Но при всех своих сегодняшних недостатках, ИИ в медицине обладает перед естественным интеллектом неоспоримым преимуществом — скоростью обработки.

НПКЦ ДиТ ДЗМ с 2017 г. активно ведет исследования в сфере искусственного интеллекта: приводятся независимые валидации ИИ-алгоритмов, осуществляется подготовка эталонных наборов данных, разрабатываются алгоритмы для отдельных научных задач. Полученный практический опыт позволяет нашему центру создавать ГОСТы (ПК01 ТК164), методические руководства для практического здравоохранения, цифровые платформы и библиотеки наборов данных.

Для эффективного внедрения в медицинскую практику ИИ должен проходить все стадии, аналогичные таковым для медицинского препарата, — научную разработку, клинические испытания, подготовку инструкций к использованию и проведение мониторинга его применения. В настоящее время применение ИИ в здравоохранении соответствует национальной стратегии развития ИИ до 2030 г., закрепленной указом Президента РФ от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации».

Нашим центром была разработана методология и в 2020 г. запущен эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы. В декабре 2022 г. 18 разработчиков ИИ представили 65 ИИ-сервисов, которые обработали более 8 млн исследований. Эксперимент стал возможным, в том числе, благодаря Единому радиологическому информационному сервису (ЕРИС), объединяющему более 1 тыс. диагностических устройств и более 10 тыс. врачей в единую систему, а также позволяющему интегрировать в рабочий процесс ИИ-алгоритмы.

Для обеспечения бесшовной интеграции, а также качества в работе ИИ-алгоритмов необходима стандартизация требований. Так, были разработаны базовые функциональные требования (технологические правила для интеграции и работы ИИ-сервисов в ЕРИС ЕМИАС) и базовые диагностические требования (клинические требования к результатам работы ИИ-сервисов. Разработаны для каждого направления эксперимента на основе МКБ-10 и клинических рекомендаций).

Прорывным направлением 2022 г. стал так называемый комплексный ИИ-сервис — ИИ-алгоритм, способный на одном исследовании КТ органов грудной клетки определять 8 и более патологий, что позволяет проводить оппортунистический скрининг по ряду патологий. Применение ИИ-алгоритмов помогает снижать длительность описаний на 15%, КТ ОГК — на 55%, РГ и ФЛГ — на 90%.

На основе собственного опыта нами был разработан жизненный цикл ИИ-алгоритма в медицинской диагностике. Он основан на многоступенчатой системе контроля качества работы ИИ-алгоритма, позволяя оперативно отслеживать основные показатели работы ИИ. Дополнительная информация о ИИ-алгоритмах, участвующих в эксперименте, их метриках точности, а также разработанных документах и наборах данных содержится на официальном сайте эксперимента: <https://mosmed.ai>. При этом резюмировать следует главное: искусственный интеллект необходимо рассматривать исключительно как помощник врача. Он способен стать надежным инструментом в повседневной работе, но никак не заменой врачу.



Биомедицинский модуль «ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ РОССИИ»



Диброва Екатерина Александровна

Президент Международного фонда
развития биомедицинских технологий
им. В.П. Филатова

Вот уже в третий раз ведущие эксперты, клиницисты, лучшие специалисты-практики формируют команду биомедицинского модуля «Полипептидная терапия: новые возможности для России». Он стал стратегической научно-клинической площадкой и признан флагманом в рамках «Российской недели здравоохранения».

Сегодня биомедицинский модуль объединяет не только опытных ученых и признанных профессионалов биомедицины. Он вошел в программу форума «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ», а в нашу работу включились тысячи молодых исследователей и специалистов из большинства регионов России.

В этом году фонд им. В. П. Филатова разрабатывал стратегию работы в тесном взаимодействии не только с Сеченовским университетом и Московским государственным университетом, но и с Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Мы проанализировали большой практический массив «обратной связи» дискуссий и результатов форума 2021 г. Благодаря разноплановости и актуальности тематик клинического применения полипептидной терапии, стандартизированных биотехнологий, отмечен заметный положительный эффект в практической работе врачей.

В этом году мы увидели и потребность медицинского сообщества в направлениях биомедицинских инноваций и персонализированной медицины. И, в соответствии с учетом этого запроса, сформировали программу модуля. Для нас большая честь, что сегодня вместе с нами ведущий эксперт нашего фонда из Японии господин Юки Хамада. В наше время очень важно именно в медицине вести научный поиск в соответствии с самыми сильными мировыми практиками.

Дорогие друзья! Уверена, что дискуссия пройдет на самом высоком уровне, а представленные результаты будут интересны и полезны самому широкому кругу врачей и клинических фармакологов. Делитесь полученной экспертизой с коллегами и предлагайте программу дальнейшего развития биомедицинского модуля. Мы открыты для вас и ваших профессиональных запросов.

Желаю Вам быть лучшими в своем направлении. Мы всегда рядом!

БИОМЕДИЦИНСКИЙ МОДУЛЬ «ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ РОССИИ»



Бордин Дмитрий Станиславович

Заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»

Для отечественного здравоохранения приоритетная роль биомедицины связана с его стратегической целью — персонализацией оказания помощи пациентам. По сути, речь идет об отказе от существующей парадигмы «одно лекарство для всех» и новом подходе: нужное лекарство для конкретного пациента в правильное время в нужной дозировке.

Биомедицина сегодня — мощная платформа развития нашей отрасли. И потому нам важны как теоретические знания, так и прикладные возможности и конкретные результаты применения современных биотехнологий. Так, революцией, незаметной для пациентов, но очевидной для медицинской общественности, стало секвенирование генома, которое способно выявить почти все изменения в ДНК пациента.

Особый интерес и значение приобретают препараты широкого нозологического профиля. Они способны оказать комплексный эффект на организм человека. Здесь ведущую роль занимает полипептидная терапия. Поэтому крайне важно понимать ее возможности в клинической практике.

Уверен, усилия ученых в сочетании с активным разворотом государства к внедрению биотехнологий в здравоохранении сформируют повсеместные биомедицинские стандарты и технологии оказания медицинской помощи. Мы сегодня находимся в авангарде этого важного и позитивного процесса. Значит, за каждым из нас — будущее.



Пленарная сессия «РОЛЬ БИОТЕХНОЛОГИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ»



Драпкина Оксана Михайловна

Директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, академик РАН

Коллеги, большое спасибо за приглашение участвовать в III Междисциплинарном биомедицинском модуле «Полипептидная терапия. Новые возможности для России», который проходит в рамках проекта «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ». Хочу обратиться к молодому поколению и подчеркнуть, что роль биотехнологий в профилактике хронических неинфекционных заболеваний становится все более весомой день ото дня.

Научные школы в Национальном медицинском исследовательском центре терапии профилактической медицины сегодня заняты внедрением биотехнологий в различные профилактические технологии. В частности, в рамках диспансеризации мы разрабатываем так называемые диагностические панели, которые смогут с высокой точностью выявить генетически обусловленные заболевания у пациентов, быстро подобрать наиболее эффективное лечение и тщательно выстроенное сопровождение пациента.

Но, безусловно, и уже имеющиеся в арсенале практической медицины информационно-аналитические системы пользуются у врачей всё большей и большей популярностью. Например, нами много нового сделано в плане прогноза эндотелиальной функции и способов лечения заболеваний, связанных с патологией эндотелия.

Впрочем, сегодня главные герои — вы, молодые ученые. От души желаю всем плодотворной работы!



Иванова Галина Евгеньевна

Заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, председатель Союза реабилитологов России

Дорогие коллеги, рада приветствовать вас на очередном форуме «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ». Он посвящен серьезнейшим вопросам научных исследований и прорывных технологий в области различных направлений клинической медицины. В частности, медицинской реабилитации — важнейшей части специализированной высокотехнологичной медицинской помощи.

Обмен новыми идеями и разработками очень важен сегодня, когда мы наблюдаем у пациентов большое количество разнообразных нарушений. В том числе, увы, у людей молодых. Требование сегодняшнего дня — использовать все возможности для скорейшего и максимального восстановления тканей, структур, функций, активности пациентов. Наша задача-максимум — их возвращение к привычной жизнедеятельности.

Особое направление наших исследований сегодня — обеспечение технологического суверенитета в создании различных средств восстановления у пациентов утраченных функций.

Отмечу: среди молодых учёных, победивших в конкурсе «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ», есть и военные медики из Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Они получили признание за разработки в области тканевой терапии.

Хочу напомнить, что современная медицинская реабилитация — это рациональное использование абсолютно всех технологий, которые сегодня существуют в здравоохранении, с целью вернуть человека к активной жизнедеятельности. Это медицина очень высокого уровня, отличающаяся от привычных подходов, которые мы традиционно используем в санаторно-курортном лечении и в профилактике развития заболеваний.

Надеюсь, нынешняя встреча молодых учёных станет новой ступенькой и к развитию отечественной реабилитологии. Желаю всем участникам сил и здоровья!



Бордин Дмитрий Станиславович, спикер

Метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени: принципы диагностики и возможности терапии

Заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», д.м.н.

Жировая болезнь печени — чрезвычайно распространённое в мире заболевание, ассоциированное с метаболическим синдромом.

Данная нозологическая группа объединяет целый спектр состояний. Прежде всего, стеатоз и гепатоз. Это относительно доброкачественные состояния, которые могут подвергаться обратному развитию при изменении образа жизни и снижении массы тела. Но если у пациента развивается неалкогольный статус гепатита, то далее прогрессируют фиброз и цирроз печени. Это уже крайне опасные ситуации, исходом которых может быть гепатоцеллюлярная карцинома.

Говоря о распространённости неалкогольной жировой болезни печени, мы видим, что во многом заболевание ассо-

циировано с индексом массы тела — в популяциях населения с избыточным весом и ожирением. Подчеркну: в некоторых популяциях до трети их представителей имеют признаки данного заболевания. Значит, в возрастном аспекте проблема приобретает особую роль. Ведь с возрастом масса тела нарастает.

В России до 30% трудоспособного населения имеет избыточную массу тела, 25% страдает ожирением. Еще более впечатляющие данные представлены в исследованиях DIREG 1 и DIREG 2, проведенных в 2007 г. и 2015 г. соответственно. Первое исследование оценивало распространённость неалкогольной жировой болезни печени в 27%, второе, проведенное всего 8 лет спустя, — уже в 37%.

Сегодня мы наблюдаем смену терминологии, связанной

с этим заболеванием, которое мы до сих пор привыкли называть именно так — неалкогольная жировая болезнь печени. Почему возник вопрос о новой парадигме? Чаше всего заболевание ассоциировано с метаболическим синдромом. Значит, его невозможно рассматривать как некое единое состояние с универсальным подходом к терапии. Группа экспертов предложила поменять терминологию, существенно расширяя сам смысл данной проблемы: метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени — та новая терминология, на которую мы переходим.

Итак, если ранее мы говорили о неалкогольной жировой болезни печени, то стеатоз печени был критерием диагноза — при исключении других причин, которые могли привести к стеатозу. Речь, прежде всего, об избыточном употреблении алкоголя. Но проблема при этом — дифференцировать гепатотоксичность доз алкоголя.

Новая терминология перестала быть диагнозом-исключением. Это непосредственно прямой диагноз: есть метаболическая дисфункция, она сопровождается стеатозом печени, и любая другая патология печени может быть сопутствующей. Следовательно, мы говорим о разных фенотипах одного и того же заболевания. При этом термин «неалкогольный» исключён из дефиниции. С учётом того, что при любом заболевании печени воспалительный процесс постепенно приводит к формированию фиброза и в дальнейшем — к формированию цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы, ведущим патогенетическим фактором риска, который определяет прогноз заболевания, является фиброз. Следовательно, необходимо в большей степени уделять внимание фиброзу.

Научный спор еще не окончен. Да, по-прежнему сильно мнение, предлагающее оставаться в прежней дефиниции. Но сильна и другая точка зрения. Так, журнал *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* в мае 2021 г. сделал публикацию, основанную на результатах опроса более 1000 экспертов из 134 стран. Эксперты высказались за введение термина «Метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени». По их мнению, этот термин не только более точно отражает основной патогенез заболевания, чем использовавшийся ранее, но и сам по себе становится фактором, стимулирующим развитие научных исследований.

Думаю, переход на новую терминологию неизбежен. При этом мы понимаем, что есть обратимые стадии процесса (стеатоз, гепатит) и стадии необратимые (цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома), при которых возникают необходимость трансплантации печени и существенные затраты на ведение пациентов.

Что касается обратимых состояний, ключевые факторы здесь — изменение образа жизни, борьба с факторами риска и гепатотропная терапия. Но в связи с паттернами естественного течения этого заболевания, его развития, по-прежнему не совсем понятны его прогностические предикторы.

Ещё один важнейший и очевидный момент: если метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени и есть метаболический синдром, то он сам по себе является фактором риска ряда системных заболеваний. В частности, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта. Выяснилось: если у пациента, помимо метаболического

синдрома, есть метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени, риск этих угрожающих жизни событий возрастает.

Конечно, с учётом высокой распространённости и мультипликации рисков мы не можем не уделять серьезное внимание этому заболеванию. Но его этиология неизвестна. В этом и заключена одна из проблем: поскольку нет этиологии, то нет и... гепатотропной терапии.

При этом хорошо изучены факторы риска и гендерные возрастные особенности. Понятно, что с возрастом риск возрастает и ему более подвержены женщины. Есть и понимание определённых этнических особенностей. Есть чёткое понимание ассоциации с метаболическими заболеваниями. Прежде всего, с ожирением и сахарным диабетом II типа. Важнейшие диетические факторы риска — потребление насыщенных жиров, холестерина и фруктозы, о чём раньше не говорили. Напротив, физические упражнения и употребление кофе сдерживают прогрессирование данного заболевания.

Активно изучаются и генетические факторы. Так, в 27% случаев характерна семейная кластеризация. Значит, есть определённый полиморфизм. В частности, большое внимание сейчас уделяется полиморфизму PLPLA3, что увеличивает риск прогрессирования заболевания. Изучаются различные генетические мутации — как предикторы заболевания, в том числе, в процессе его развития. Наконец, активно изучается влияние синдрома избыточного бактериального роста и роль микробиоты в развитии данного заболевания.

В плане лечения превалирует роль немедикаментозных факторов. Так, при снижении индекса массы тела на 3-5% происходит регресс стеатоза на 7% и более и снижение индекса гистологической активности, а при снижении на 10% и более — регресс фиброза.

Похудеть — хорошее пожелание. Но как этого добиться, если человек уже имеет метаболический синдром, ожирение? Возникает масса проблем, включая психоэмоциональную коморбидность. Диета, снижение калоража, физическая активность — человеку с избыточной массой тела не слишком легко реализовать эти пожелания.

Оказывается, при этом крайне важны аэробные и анаэробные нагрузки. Они приводят к регрессу стеатоза и уменьшению уровня инсулинорезистентности. Еще раз напомним: употребление кофе приводит к снижению риска развития фиброза. Так, в декабре 2021 г. был опубликован мета-анализ, в котором показано: среди пациентов, которые употребляют кофе, фиброз выражен меньше.

Естественные, природные факторы могут оказывать очень благоприятное влияние на прогноз заболевания. Так же, как и достаточное количество пищевых волокон в рационе. В частности, псиллиум, включаясь в диету, способствует тому, что общий калораж принимаемой пищи уменьшается, а состав микробиоты улучшается, оказывая гипогликемическое и гипохолестеринемическое действие.

Вообще, говоря о лечении данного заболевания, мы видим, как много внимания уделяется изменению образа жизни, соблюдению диеты, снижению индекса массы тела. Это отра-

жено и в клинических рекомендациях Минздрава России, которым необходимо следовать. Но что касается лекарственных препаратов, то из всего не слишком широкого перечня только витамин Е и пиоглитазон внесены в европейские и американские рекомендации. В российских перечнях дополнительно есть урсодезоксихолевая кислота и адеметионин.

Да, «конечного» высокоэффективного препарата, способного лечить неалкогольную жировую болезнь печени, в клинической практике пока не существует. Однако важно отметить количество и интенсивность современных исследований, посвященных этой теме. Так, в Московском клиническом научно-практическом центре им. А. С. Логинова проводилось плацебо-контролируемое пилотное исследование, в котором мы применяли препарат плаценты Laennec у больных метаболической ассоциированной жировой болезнью печени. Цель — оценить клиническую эффективность препарата. В частности, мы изучали его влияние на показатели фиброза и стеатоза печени по неинвазивному маркеру, по стеатометрии и эластометрии печени. Конечно, было крайне важно понять, как данный препарат влияет на самочувствие и качество жизни. Ведь улучшение самочувствия способствует тому, что человек легче соблюдает рекомендации по изменению образа жизни и физическим тренировкам.

В исследование было включено 10 человек на стадии стеатогепатита с фиброзом. Это именно та стадия заболевания, которая имеет потенциально нехороший прогноз.

Участники исследования были рандомизированы: Laennec-монотерапия (по 6 мл в/в капельно 2 р./нед. в течение

3 мес.) и плацебо (в/в капельно 2 р./нед.). Мы провели оценку динамики самочувствия, качества жизни, лабораторных и инструментальных критериев заболевания. Все пациенты имели избыточный индекс массы тела, превышающий 30. Все пациенты имели также повышенный уровень АЛТ, у части из них был повышен уровень АСТ. У двоих пациентов был повышен ферритин — это важный маркер и фактор риска фиброза печени. Все пациенты имели II стадию стеатоза, подтвержденную стеатометрией и серологическими маркерами, и, как минимум, фиброз 1 стадии.

При сравнении результатов у пациентов, получавших Laennec-терапию, были отмечены выраженная динамика снижения массы тела, снижение уровня аминотрансфераз, холестерина, глюкозы и ферритина.

По данным стеатометрии и неинвазивных тестов, в группе применения Laennec произошло достоверное уменьшение выраженности стеатоза и фиброза. В группе плацебо этого не наблюдалось.

Таким образом, мы получили результаты, которые демонстрируют: в группе применения Laennec, по сравнению с группой плацебо и с этими же группами до лечения, произошло улучшение всех контрольных точек и маркеров. Мы наблюдали также достоверное улучшение показателя самочувствия и качества жизни. Препарат хорошо переносился, побочных эффектов не было. В результате отработана эффективная схема лечения пациентов с метаболической ассоциированной жировой болезнью печени.



Мацкеплишвили Симон Теймуразович, спикер

Цифровые технологии в кардиологии — эволюция или революция?

Заместитель директора МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова по научной работе, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

По данным наших коллег из Европейского статистического агентства, примерно 2/3 смертей в Европе приходится на людей моложе 75 лет. Многие из этих смертей можно было бы предотвратить — в основном, за счёт снижения смертности от заболеваний сердца и дыхательной системы. Эти данные — свидетельство страшного «вклада» болезней системы кровообращения в общую смертность. В нашей стране наблюдается так называемая сверхсмертность от болезней системы кровообращения — заболеваний, по большей части, предотвращаемых.

Во многом изменить эту непростую ситуацию и облегчить работу врачей способны технологии цифровой медицины. Характерный пример — деятельность UK Biobank, национального

проекта Великобритании. 500 тыс. граждан этой страны добровольно предоставили доступ ко всем своим медицинским данным — генетическим тестам, анализам крови, результатам неинвазивной и инвазивной диагностики. Зачем они это сделали? Для проведения масштабных статистических исследований. Простой пример: оценка зависимости систолического артериального давления и смертности от инфаркта миокарда. Если система оценит данные 5 тыс. человек, то корреляция окажется весьма приблизительной. Если же система оценит данные полу-миллиона человек, то корреляция будет гораздо более чёткой.

В моем понимании, искусственный интеллект — это то, что может машина, но совершенно не может человек. Какие



достижения в этой области наработаны в кардиологии? Наши коллеги из Италии опубликовали статью, в которой показали, что у части профессиональных спортсменов — у спортсменов высоких достижений — есть так называемые удлинения интервала QT ЭКГ. Это — предиктор внезапной сердечной смерти. И мы действительно знаем, что некоторые спортсмены умирают внезапно.

Эти сведения оказались актуальными, когда мы начинали лечить COVID-19, используя гидроксихлорохин и азитромицин. Людям, принимающим эти препараты, разумеется, сразу запрещают заниматься спортом. Но оказалось, что у большей части пациентов происходит полная нормализация электрокардиограммы после того, как они перестают тренироваться. Также выяснилось, что многие врачи элементарно не умеют правильно анализировать данные такого, казалось бы, испытанного и простого метода диагностики, как электрокардиограмма, и ставят диагноз удлиненного интервала QT. Оказывается, при обучении системы ЭКГ, записанная с помощью мобильного телефона, во много раз точнее рассчитывает интервал QT по сравнению даже с высококвалифицированным врачом.

Это и есть возможности системы, призванной помогать врачу. С другой стороны, это и не искусственный интеллект. Скорее, цифровой помощник.

Еще пример — алгоритм, разработанный нашими коллегами и позволяющий предотвращать опаснейшие для жизни па-

циента ситуации. Абсолютно здоровый 35-летний мужчина проходит обследование после внезапной смерти его сестры. При автоматической расшифровке система говорит, что у него нормальная электрокардиограмма. Но система основана на анализе огромного количества ЭКГ и поэтому способна «подсказать» врачу: у пациента — 70% вероятность наличия тяжёлого наследственного заболевания сердца, поэтому требуется выполнение ультразвукового исследования, эхокардиографии.

Пациенту сделали ЭхоКГ и выявили тяжелейшую наследственную кардиомиопатию с резким снижением функции сердца. Но именно система позволила предположить, что пациенту нужно дальнейшее обследование.

Другое интересное исследование из Северной Европы. Системе показали большое количество нормальных электрокардиограмм 30-летней давности. А потом каждой электрокардиограмме присвоили метку: «Этот пациент в течение последующих 30 лет перенёс инсульт, связанный с нарушением ритма». Или: «У пациента развилась аритмия». И теперь система, анализируя нормальные кардиограммы, способна с вероятностью до 95% предсказать, у кого из обследованных в течение 30 лет может развиваться мерцательная аритмия и кто из них, имея сегодня нормальное состояние сердечно-сосудистой системы, рискует получить инсульт, связанный с фибрилляцией предсердий. Однако до сих пор наши коллеги не могут понять, как работают алгоритмы созданной ими системы. Она оказалась

своеобразным «чёрным ящиком», в котором происходят сложнейшие вычисления.

Ещё одна интересная работа связана с социальными сетями, конкретно — с Twitter. На карту северо-востока США наложили данные смертности от острой сердечной недостаточности и одновременно предложили системе проанализировать твиты пользователей из этого региона. Система по ключевым словам — «депрессия», «плохое настроение», «боли в сердце» и т. п. — рассчитала вероятность развития летального исхода, связанного с острой сердечной недостаточностью. В результате получилось практически полное совпадение данных. Следовательно, по анализу социальных сетей мы можем предполагать, какова кардиологическая настороженность в отношении каждого конкретного человека.

Google в свое время также демонстрировал весьма показательный прогностический потенциал, связанный с возможностью сопоставления IP-адресов и локализацией авторов запросов в поисковую систему. Например, если в определенном регионе начинают часто появляться запросы «Парацетамол», «Жаропонижающие», «Кашель», «Недомогание», то еще за 2-3 недели до эпидемии инфекционных и респираторных заболеваний можно предположить, где и когда она наступит. И компания Google давала такие сигналы в Центр по контролю и профилактике заболеваний США. Предпринятые профилактические мероприятия помогали снизить заболеваемость.

Возникает вопрос: могут ли технологии цифровой медицины снизить роль клинического мышления врача в принятии правильного решения? Думаю, конечно же, нет. Но технологии способны помочь врачу. Не искусственный интеллект заменит врача, а врач, который использует технологии искусственного интеллекта, нейросети, заменит врача, который это не использует.

Искусственному интеллекту сегодня посвящено огромное количество научного материала. В этом легко убедиться, если сделать словосочетание «искусственный интеллект» поисковым запросом «в главной базе» медицинских статей, National Library of Medicine. Но, увы, врачей обычно не спрашивают, интересна им эта тема или нет. Чаще она интересна лишь самим специалистам в области искусственного интеллекта.

Приведу данные одного из опросов на эту тему, в котором принял участие 1041 врач. 82% опрошенных ожидают, что в ближайшие 10 лет искусственный интеллект внесёт изменения в сферу рентгенологии и радиологии. Действительно, элементы искусственного интеллекта и сегодня используют при автоматической оценке КТ и МРТ. С другой стороны, это еще не совсем искусственный интеллект, да и хороший врач всегда сам способен увидеть и проанализировать объективные данные исследований. Но уже имеющиеся алгоритмы действительно экономят время, а оно поистине бесценно. В этом мы имели возможность убедиться, например, во время эпидемии COVID.

Но ещё чаще участники опроса ожидают увидеть другую роль искусственного интеллекта. Они считают, это будет «второе мнение» и «оптимизация рабочего процесса», хотя при этом нерешенными остаются этические и юридические вопросы. Если на основании решения искусственного интел-

лекта будет принято решение, которое вызовет у пациента осложнение или летальный исход, кто окажется виноват — врач, компьютерная система или ее разработчик? Добавлю: также на пути внедрения искусственного интеллекта в медицинскую практику участники опроса также часто упоминали недостаток знаний.

В Медицинском научно-образовательном центре МГУ было проведено исследование под руководством Я. А. Орловой, которое мы назвали ИМПЕРИЯ — «Исследование Мнения российских врачей о Применении тЕхнологий с использованием искусственного интеллекта в области медицины и здравоохранения». В ходе работы было опрошено около 300 врачей на тему, в каких областях эти технологии наиболее востребованы:

- Оптимизация организационных решений
- Биофармацевтические исследования и разработки

Замечу: сегодня многие лекарства уже не тестируют на животных или на пациентах — их тестируют на виртуальных моделях пациентов, с очень высокой вероятностью предсказывая исход клинического исследования.

- Постановка диагноза
- Оказание медицинской помощи в труднодоступных районах

Добавлю: это, скорее, телемедицина, а не искусственный интеллект.

- Принятие решения о лечении, включая хирургические вмешательства

По мнению участников опроса, даже в Москве на пути внедрения искусственного интеллекта в практику встают такие проблемы:

1. Низкий уровень информированности о возможностях системы искусственного интеллекта и о его потенциальном приложении в медицине и здравоохранении
2. Ограниченный спектр направлений, в которых врачи видят реальные перспективы искусственного интеллекта
3. Низкая степень доверия врачей к таким системам, беспокойство относительно качества данных для обучения этих систем и последующей возможности их использования в практической деятельности
4. Неучастие врачей-экспертов в разработке подобных систем
5. Этическая и юридическая неопределённость в отношении распределения ответственности

Тем не менее, время всё-таки идёт вперёд. Наш форум называется «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ». Идеи и практические наработки наших молодых коллег, озвученные сегодня, думаю, в самом ближайшем времени станут двигателями новейших технологий цифровой медицины — медицины будущего. Уверен, именно эти технологии способны стать помощниками врачей в решении самых тяжелых проблем современного здравоохранения. В том числе, эти технологии способны снизить и уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По крайней мере, об этом уже свидетельствует опыт наших коллег.



Секция «ИННОВАЦИОННЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

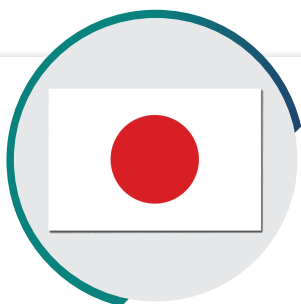


Лазебник Леонид Борисович

Вице-президент Российского научного
медицинского общества терапевтов,
президент Научного общества
гастроэнтерологов России

Сегодня мы обсудим терапевтические возможности биотехнологий по значимым для многих специалистов и еще большего числа пациентов направлениям. Как мы знаем, неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитом мире и поражает от 25% до 30% взрослых жителей развитых стран. При этом использование математической модели Маркова с учетом распространенности СД2 и ожирения показало, что распространенность НАСГ к 2030 г. увеличится до 15-56%. И поэтому выступления доктора Юки Хамада — члена Международной ассоциации по изучению заболеваний печени и участника целого ряда других ведущих японских врачебных ассоциаций, для нас сегодня особенно значимо. Оно работает на опережение растущей проблемы.

Нам важно оценить возможности биомедицины в такой важной теме, как репродуктивная медицина. И, конечно, много вопросов по практике постковидной реабилитации. Мы включили эту тему по просьбам нашей профессиональной аудитории. Думаю, что все будет максимально интересно и полезно.



Доктор Юки Хамада (Япония)

Возможности препарата гидролизата плаценты человека в лечении хронических заболеваний печени. Опыт применения и отдельные результаты

Член Международной ассоциации по изучению заболеваний печени (IASL), сертифицированный врач Японского общества внутренней медицины, действительный член Японского общества гепатологов, Японского общества гастроэнтерологов, Японского общества гастроэнтерологической эндоскопии, Японского общества гериатрии, Японского общества ультразвуковой диагностики, доктор медицины

Препарат, который я хочу представить сегодня, многофункционален с точки зрения фармакодинамики и приложения его действия. Причиной моего интереса к плацентарному препарату Laennep, применяемому в лечении хронического гепатита С, стали эмпирические данные о его эффективности в уменьшении побочных эффектов интерферона. Однако на тот момент все точки приложения и механизм действия препарата ещё не были достаточно изучены.

Для нас, врачей-клиницистов, важно нивелировать нежелательные эффекты интерферона и повысить его эффективность путём применения в комбинации с другими препаратами, например, плацентарными. К тому же, при использовании Laennep для лечения неалкогольного стеатогепатита и хронического гепатита С во многих случаях наблюдалось значительное снижение уровня сывороточного ферритина, сопровождавшееся клиническим улучшением.

Изучая фармакологическое действие Laennec, я имел возможность наблюдать два весьма интересных случая лечения хронического гепатита С.

В первом случае после первого применения интерферона наблюдалась гиперферритинемия (до 675 нг/мл), которая была расценена как побочный эффект препарата. Однако после второго применения интерферона в сочетании с Laennec уровень ферритина больше не повышался. Более того, наблюдалось постепенное чёткое снижение показателя уровня S-ферритина, полученного после первой дозы интерферона. Обычные побочные эффекты интерферона (повышение температуры, общее недомогание, головная боль, подавление деятельности костного мозга) были выражены значительно слабее. Совместное применение интерферона с Laennec препятствовало выраженному повышению уровня S-ферритина.

Столкнувшись с подобным эффектом, я стал выяснять точку приложения действия Laennec, а именно связь с метаболизмом железа. В частности, с воздействием гепсидина — основного регулятора системного гомеостаза железа. Каков механизм влияния Laennec на патологические процессы при неалкогольном стеатогепатите и хроническом гепатите С? Эффект мог быть связан с действием гепсидинподобного или гепсидининдуцирующего материала, содержащегося в самом Laennec. В другом случае пациент попал ко мне не случайно: поняв механизм биологических изменений, связанных с особенностями клинического течения болезни, я смог выяснить точку приложения действия Laennec.

При первом применении интерферона наблюдалось значительное повышение уровня сывороточного ферритина (более 800 нг/мл). После повторного применения интерферонов в сочетании с Laennec выраженного повышения ферритина не наблюдалось, несмотря на одновременное применение рибовирина.

Эти данные также заставляют задуматься: столкнувшись со столь явными и значительными изменениями, которые предполагают наличие связи между действием Laennec и метаболизмом железа, я смог подтвердить, что точкой приложения действия Laennec является гепсидин или гепсидинподобное вещество: гепсидин связывается с ферритином, вызывая интернализацию и деградацию последнего. Этот механизм взаимодействия регулирует поступление железа в плазму, влияя на обмен железа следующим образом: первое — всасывание железа из двенадцатиперстной кишки; второе — рециркуляции железа из клеток ретикула эндотелиальной системы; третье — высвобождение из печени.

Laennec-доза зависимым образом индуцирует экспрессию мРНК гепсидина как в первичном гепатоците, так и в клеточной линии HepG2. Основная причина эффективности — гепсидин-опосредованное воздействие на метаболизм железа и уменьшение окислительного стресса, вызванного воздействием железа.

Гепсидин играет ведущую роль в поддержании гомеостаза железа. Существует три фактора регуляции синтеза гепсидина:

1. Внутриклеточная и внеклеточная концентрация железа.
2. Потребности для эритропоэза.
3. Воспаление.

Воздействие на мишени гепсидина обеспечивает точное и деликатное регулирование уровня железа в плазме крови. Клинические состояния, которые влияют на уровень циркулирующей формы гепсидина — это состояния при которых железо мобилизуется из депо (печени) через механизмы, связанные с воздействием гепсидина. Например, при вирусном гепатите С выработка гепсидинов уменьшается, а в результате повышается уровень S-ферритина и накопление железа в гепатоцитах. Алкоголь также вызывает снижение уровня гепсидина, увеличивая уровень S-ферритина, что способствует накоплению железа в гепатоцитах. Эти механизмы постепенно приводят к повреждению гепатоцитов и фиброзу печени. Воспалительные и инфекционные процессы сопровождаются увеличением выработки гепсидина и выраженной анемией, связанной с воздействием цитокинов, etc. Таким образом, за счёт данного механизма обеспечивается адекватная, точечная и деликатная регуляция уровня железа в плазме крови.

Чтобы доказать гепсидин-индуцирующее действие Laennec, мне было важно удостовериться, что гепсидин играет значимую роль в фармакологическом действии препарата. У меня возникла неожиданная идея: что если пациенту с наследственным гемохроматозом вместо серийной флеботомии назначить Laennec и доказать, что такой пациент сможет жить без флеботомии?

Известно: наследственный гемохроматоз — типичное заболевание, сопровождающийся дефицитом гепсидина. Мы применяли Laennec в течение 84 мес. Все эти 7 лет флеботомия не выполнялась. Сохранённый объём крови составил 67200 мл. За этот период повышение уровня ферритина составило всего лишь 66,8 нг/мл, или 0,28% от расчётных показателей ферритина. Это доказывает, что Laennec может заменить флеботомию.

Гистологическое исследование, проведённое после 84 мес. лечения препаратом без флеботомии, выявило значительное уменьшение отложения железа и выраженности фиброза. Эти изменения сопровождалось явным улучшением качества жизни и уменьшением эректильных нарушений. Laennec способен улучшить состояние пациента с перегрузкой железом без применения флеботомии. Во время лечения данного пациента пероральный препарат Porcine заменили на Laennec на период 8 мес. Эффективность лечения значительно повысилась.

Судя по клиническим данным, ранее полученным при применении Laennec-терапии хронических заболеваний печени (неалкогольный стеатогепатит, хронический гепатит С), точки приложения действия препарата и гепсидина совпадают. Гепсидин также экспрессируется в поджелудочной железе крысы и человека: наряду с основной функцией регулирования углеводного обмена глюкозы, поджелудочная железа участвует в регуляции обмена железа.

Взаимосвязь между сахарным диабетом и метаболизмом железа — ещё один важный момент. Полученные данные указывают на сходство процессов регуляции гепсидинов в печени и поджелудочной железе. Инсулин активирует синтез ферритина, также вызывая перераспределение растворимых рецепторов трансферрина. В результате их плотность на поверхности

клетки повышается, облегчая усвоение железа различными тканями.

Инсулин фактически подавляет экспрессию гепсидина в адипоцитах и гепатоцитах, а избыток железа вызывает резистентность к инсулину в гепатоцитах и жировых тканях. При этом изменяется экспрессия адипонектина, резистина и лептина, что, в свою очередь, усиливает окислительный стресс и вызывает перераспределение растворимых рецепторов трансферрина на поверхности клеток: при перегрузке железа в поджелудочной железе увеличивается масса бета-клеток, при дефиците железа усиливается выработка глюкозы печени.

Это очень важные данные. Возможные механизмы отложения железа в печени и его патогенетическая роль при неалкогольном стеатогепатите и неалкогольной жировой болезни печени необходимо учитывать в терапии, направленной на снижение уровня железа. При этом ограничение потребления железа с пищей может быть перспективным методом коррекции инсулинорезистентности и гипертрансаминаземии.

Железо — мощный катализатор окислительного стресса и может действовать синергически с другими стимуляторами перекисного окисления липидов, катализируя эти реакции. Причем перегрузка железом также способна оказывать прямое активирующее воздействие на перекисное окисление липидов: один из продуктов распада перекисного окисления липидов, малоновый диальдегид, активирует звездчатые клетки в печени в условиях *in vitro*, что становится центральным звеном фиброгенеза при повреждении печени. Например, первым этапом патогенеза при алкогольной жировой болезни печени, скорее всего, становится чрезмерное накопление триглицеридов. Второй этап может быть связан с усилением окислительного стресса, который, в свою очередь, вызывает некроз гепатоцитов и активацию звездчатых клеток печени, что приводит к фиброзу и, в конечном счёте, к циррозу. Один из дополнительных факторов, предположительно усиливающих этот окислительный стресс, — избыточное накопление железа в печени.

В случае неалкогольного стеатогепатита в качестве свидетельства связи между метаболизмом железа и гомеостазом глюкозы я хотел бы представить типичный пример неалкогольного стеатогепатита в сочетании с сахарным диабетом II типа, когда у пациентки наблюдалось улучшение на фоне терапии Laennec. В течение 5 лет пациентка наблюдалась у диabetолога по поводу СД II типа, синдрома апноэ во сне, артериальной гипертензии и жировой дистрофии печени. При этом контроль СД был недостаточным: уровень гликозилированного гемоглобина составлял 7,5-9%.

Пациентка была направлена в нашу клинику, где продолжала получать СИПАП-терапию для лечения синдрома апноэ. После курса лечения Laennec доза ситаглиптина была снижена с 50 мг/сут. до 25 мг/сут. При гистологическом исследовании выявлены признаки жирового перерождения клеток печени, воспаление перипериллюлярного фиброза, баллонная дистрофия гепатоцитов, а также обнаружены тельца NLR и отложения железа — главным образом, в гепатоцитах. При повторном гистологическом исследовании через год после лечения Laennec

выявлено значительное уменьшение отложения железа, уменьшение степени фиброза, воспаления и жировой дистрофии. Кроме того, наряду со снижением уровня сывороточного ферритина и аланинаминотрансферазы, значительно снизился уровень гликозилированного гемоглобина и повысилось качество жизни.

Перегрузка железом может оказывать токсическое воздействие из-за его способности генерировать активные формы кислорода, вызывающие повреждение клеток и тканей. В нашей статье, опубликованной в *British Medical Journal* в январе 2022 г., отмечено: уменьшение отложения железа в гепатоцитах является весьма благоприятным прогностическим фактором при неалкогольном стеатогепатите и СД II типа. Кроме того, мы отметили потенциальную эффективность терапии, направленной на снижение содержания железа при флеботомии в лечении неалкогольного стеатогепатита.

Хотел бы представить вашему вниманию ещё один показательный пример. В течение 8 лет пациент наблюдался у диabetолога по поводу СД II типа, синдрома апноэ во сне, артериальной гипертензии и жировой дистрофии печени. Контроль СД был недостаточным: уровень гликозилированного гемоглобина 9-10%. Масса тела пациента — 119,5 кг, рост — 176,6 см, индекс массы тела — 38,3.

В клинике продолжена СИПАП-терапия для лечения синдрома апноэ. Гипергликемическая терапия: метформин (2.250 мг/сут.), ситаглиптин (100 мг/сут.), гликлазид (40 мг/сут.). При гистологическом исследовании были выявлены признаки жирового перерождения клеток печени, воспаление перипериллюлярного фиброза и отложения железа в гепатоцитах. При повторном гистологическом исследовании после лечения препаратом Laennec выявлено значительное улучшение гистологической картины: уменьшение отложения железа, степени фиброза, воспаления и жировой дистрофии. Кроме того, значительно улучшились биохимические показатели и повысилось качество жизни пациента.

Выясняя основной механизм действия Laennec при неалкогольном стеатогепатите неалкогольной жировой болезни печени, имеющей разнообразные патогенетические механизмы, мы подвергли сомнению данные многих фундаментальных исследований. В экспериментальной модели на мышах (исследование профессора Синдо, университет Синьян) диет-индуцированной неалкогольной жировой болезни печени после 5-недельной метионин-холин-дефицитной диеты с нагрузкой +8% с раствором NaCl RAMP2 отмечалось уменьшение стеатоза на фоне применения Laennec. Также в группе Laennec отмечено улучшение различных трансаминаз, показатели ALT и AST улучшились. Применение Laennec подавляло экспрессию генов, связанных с воспалением, фиброзом и окислительным стрессом.

Ещё одно исследование профессора Синдо (фиброз печени у мышей линии db/db на обычной или метионин-холин-дефицитной диете, получавших или не получавших Laennec) показало: в группе, получавшей гидролизат плаценты человека, была значительно подавлена экспрессия генов фактора некроза опухоли-альфа (матриксные металлопротеиназы — 9 и p22 phox).

По результатам количественного анализа на участке срезов в печени, положительно окрашенных сириусом красным, на фоне применения Laennepс наблюдались доза-зависимые уменьшения площади фиброза в печени у мышей, получавших метионин-холин-дефицитную диету. Основные коллаген-продуцирующие клетки при повреждении печени — активированные звездчатые клетки, иммунноположительные по антигладкомышечным антителам. У мышей, получавших обычную диету, иммунноположительных клеток не выявлено. У мышей, получавших метионин-холин-дефицитную диету, выявлены множественные иммунноположительные клетки. Лечение Laennepс привело к доза-зависимому уменьшению площади иммунноположительных клеток.

Также я хотел бы рассказать о результатах клинических данных по сочетанию неалкогольного стеатогепатита и нарушения углеводного обмена. При ретроспективной оценке эффективности Laennepс в анализ включили 68 случаев неалкогольного стеатогепатита, подтверждённого при биопсии. 38 пациентов лечили Laennepс, 30 человек не получали данный препарат. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, получавших Laennepс, значительно снизились уровень сывороточного ферритина и уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. У 30 человек, не получавших Laennepс, эти параметры также достоверно изменились. При сравнении результатов в обеих группах изменения в группе получавших Laennepс были достоверно больше, чем в группе не получавших препарат. При проведении множественного логистического регрессионного анализа отмечено: уменьшение отложения железа в печени достоверно коррелирует со снижением уровня ферритина в сыворотке крови. Были определены потенциальные мишени будущих препаратов для лечения неалкогольного стеатогепатита.

Принимая во внимание упомянутые данные, хочу отметить: Laennepс имеет множественные точки приложения действия. В отличие от так называемых новых препаратов для монотерапии, наиболее важным механизмом действия Laennepс может

быть регуляция метаболизма железа, участвующего во многих биохимических и биофизических реакциях.

Таким образом, Laennepс влияет на множество патологических процессов при неалкогольном стеатогепатите неалкогольной жировой болезни печени. Механизм действия Laennepс отвечает концепции мультитаргетного подхода: данный препарат может воздействовать на множество мишеней, тормозя различные патологические процессы, что приводит к улучшению адаптации тканей к повреждению при неалкогольном стеатогепатите неалкогольной жировой болезни печени.

С учётом разнообразия патологических процессов при этих хронических заболеваниях, такое действие органично вписывается в их патофизиологическую модель. Эта концепция действительно согласуется с точками приложения действия Laennepс.

Хочу выделить 3 важных фактора фармакологического действия Laennepс.

1. Действие препарата в основном обусловлено его так называемым антиоксидантным эффектом.
2. Laennepс может модулировать метаболизм глюкозы и липидов, воздействия на его патологические изменения через механизмы регуляции метаболизма железа.
3. Эффективность Laennepс во многом определяется его мощным противовоспалительным действием. На фоне применения препарата при неалкогольном стеатогепатите мы видим заметное снижение уровня с-реактивного белка, сопровождающееся клиническим улучшением.

Такие биоактивные препараты, как Laennepс, способны обеспечить прорыв в лечении неалкогольного стеатогепатита и других заболеваний, связанных с перегрузкой железа (наследственный гемохроматоз, талассемия, миелодиспластический синдром), выступая, главным образом, в качестве индукторов гепсидина, противовоспалительных препаратов, антиоксидантов и корректоров метаболических нарушений.



Кузнецова Ирина Всеволодовна, спикер

Пептидная терапия в репродуктивной медицине

Президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов, терапевтов, д.м.н., профессор

Среди множества проблем, связанных с сохранением здоровья и жизни, вопросы репродуктивного здоровья имеют огромное значение — это вопросы нашего будущего.

Современные тенденции развития европеоидной расы, к сожалению, таковы, что мы теряем и будем терять население. Да, задача медицины — сделать всё от нее зависящее, чтобы повысить рождаемость. Но повышение рождаемости задача отнюдь не механическая, особенно в стране, где очень высока частота бесплодных браков. Увы, в России этот показатель переходит критическую границу, после которой специалисты уже говорят о невозможности воспроизводства населения.

Изучая структуру бесплодного брака, легко понять: она практически не изменилась по сравнению с началом нынешнего тысячелетия и не слишком отличается от структуры бесплодного брака в других странах Европы. При этом роль женщины и роль мужчины в структуре бесплодия примерно одинаковы.

Среди причин женского бесплодия мы видим преобладание трубного бесплодия и эндометриального фактора. Тем не менее, с развитием вспомогательных репродуктивных технологий, гинекологической и патологической практики медицина, конечно, научилась преодолевать многочисленные нарушения женской фертильности, которая зависит от нормальной регулярной работы гипоталамических центров, обеспечивающих слаженную работу менструального цикла и овуляции. Это и гормональный гомеостаз, обеспечивающий развитие эндометрия и затем — подготовку к имплантации. Это и собственно нормальное развитие созревания тканей эндометрия — уникального органа, отторгающегося и вновь появляющегося, и каждый раз в новых условиях создающего условия для наступления беременности.

Разумеется, на каждый из перечисленных компонентов влияют особенности внешней среды и эндогенные факторы. На первое место следует поставить стресс. Мы рассматриваем стресс в разных контекстах — и как психосоциальную составляющую, и как метаболические нарушения, и как любые другие повреждающие воздействия. Ответом центральной нервной системы, которая в любой ситуации стресса начинает беречь гомеостаз, становится «выключение» репродуктивной функции. Метаболические последствия стресса оказывают влияние на яичники и на менструальный цикл.

Клинически мы наблюдаем это по различным нарушениям, которые в рамках гинекологической эндокринологии определяют как функционально-гипоталамическую аменорею или различные варианты гипоталамической дисфункции, ассоциированной с гиперпролактинемией, с увеличением андрогенной продукции надпочечников и их кортизол-продуцирующей функции. Все нарушения так или иначе манифестируют в виде нарушения менструального цикла. Или — подчас даже при отсутствии нарушения менструального цикла — проявляют себя так называемым идиопатическим бесплодием.

Существует также локальное влияние на органы репродуктивной системы. Это влияние можно объяснить как стресс-зависимое. Оно оказывает воздействие и на яичники, нарушая фолликулогенез и процессы созревания самого эндометрия.

Конечно, мы далеки от мысли, что эти и другие нарушения вызваны исключительно работой центральной нервной системы, а в эндометрии всё определяется гормонами яичника. Нет, каждый из органов имеет свою автономную регуляцию, которую обеспечивает множество эндокринных факторов. Но в этой связи мы можем рассматривать пептидную терапию как средство улучшения фолликулогенеза и созревания эндометрия. В первом случае пептидная терапия хороша тем, что она включается в овариальный цикл. Кстати, не следует путать овариальный цикл с менструальным циклом. Менструальный цикл — та овариальная активность, которая направлена на создание овуляции. Собственно, если овуляции не происходит, то спад гормонов манифестирует собой менструацию. Что же касается овариального цикла как самостоятельной активности яичников, то он продолжается примерно в течение 6 мес., равно возобновляясь, и эта негонадотропин-зависимая стадия развития фолликулов обеспечивается разнообразными факторами роста. Их внедрение, благодаря применению препарата Laennep, помогает поддержать овариальную функцию яичников, увеличивая овариальный резерв.

Кроме того, мы можем говорить о непосредственном влиянии пептидной терапии на овариальный цикл. Ведь один из главных факторов, включенных в сборку фолликулы, — это фактор некроза опухоли-альфа. Именно в противодействие ему и антимюллерову гормону формируется сначала доминантный фолликул, а затем овуляция. Такая политаргетная пептидная терапия

включает в себя не только факторы роста, но и опухоль-некротизирующий фактор альфа, а также целый набор цитокинов, необходимых для осуществления овуляции. Овуляция — это сугубо воспалительный процесс, для которого необходима экспрессия интерлейкин 1-альфа. То же самое требуется для имплантации, которая включает много воспалительных факторов. И лишь после того, как происходит имплантация, наступает переключение клеточного иммунитета на терморегуляторный иммунитет, обеспечивающий толерантность плодному яйцу.

В данной ситуации полипептидная терапия очень эффективна благодаря присутствию в препарате Laennep факторов, необходимых для поддержки противовоспалительного звена иммунной системы — того самого звена, переключаясь на который, иммунная система эндометрия позволяет плодному яйцу развиваться. Накопленные в результате наших исследований данные позволяют говорить о том, что входящие в состав Laennep пептиды способны оказывать положительное влияние на характеристики менструального цикла, включаясь в раннюю стадию фолликулогенеза гонадотропин-независимых этапов. Благодаря этому через 3-6 мес. мы наблюдаем хорошую овуляторную функцию у пациенток, до того имевших или ановуляцию, или гиполютеинизм с достаточным уровнем прогестерона во 2 фазе менструального цикла.

Данное обстоятельство нам важно ещё более, чем восстановление овариального цикла. Почему? Потому что эндометриальный фактор бесплодия остаётся главной проблемой вспомогательных репродуктивных технологий. Мы преодолеваем расстройство овуляции, но зачастую не можем преодолеть нерецептивность эндометрия. Сигнальные сети регуляции имплантации эмбриона очень сложны и включают в себя большое количество иммуновоспалительных, провоспалительных, противовоспалительных факторов, взаимодействующих между собой в процессе диалога «эмбрион — эндометрий». При этом огромное значение имеет и сама синхронность во взаимодействии эмбриона и эндометрия. Именно поэтому мы говорим: «окно имплантации» должно открываться и закрываться вовремя. Иначе, долго открытое, оно позволяет внедряться эмбрионам неподходящего качества. С другой стороны, в неподготовленный эндометрий не смогут внедриться эмбрионы хорошего качества: для обеспечения успешного внедрения в эндометрий нужно, чтобы он был соответствующего размера. Если на момент имплантации эндометрий не достигает 6-7 мм, то имплантация невозможна.

Рост эндометрия способно обеспечить не только введение препарата Laennep, но и другие факторы. Например, гранулоцитарные факторы роста и мезенхимальные стволовые клетки — аутологичные и полученные из менструальной крови у пациенток с тонким эндометрием. Но Laennep по своему действию не уступает ни стволовым клеткам, ни колонии стимулирующего фактора роста.

Разумеется, преимущества Laennep очевидны. Ведь применение стволовых клеток возможно только в рамках клинических исследований, а применение колонии стимулирующего фактора роста допустимо лишь при фертильном цикле. В этой связи возникает еще один вопрос: как подготовить пациента

к фертильному циклу и дать эндометрию возможность вырасти? Только с помощью Laennep-терапии, которая проводится заблаговременно и действительно способствует росту эндометрия. Этот рост не возникает «сию минуту» в ответ на введение препарата, а происходит так же, как и восстановление овариальной активности — через 4-6 мес. после проведения терапии. Сохранение роста эндометрия мы наблюдаем в течение нескольких месяцев после проведения терапии.

Применение Laennep улучшает и структуру эндометрия, что способствует решению еще одной проблемы — проблемы тонкого эндометрия. Его недостаточно вырастить — ему необходим хороший потенциал созревания. Да, эндометрий можно вырастить гормонами, но тогда он не будет функционально активен. Именно применение гидролизата плаценты человека позволяет достичь созревания эндометрия, оптимального для имплантации.

Еще один нюанс при имплантации — пролиферативный эндометрий, который также не приспособлен для внедрения яйцеклетки, т. к. в подобных случаях нарушена точка селекции. Итог всё тот же — бесплодие.

Как поддержать рецептивность эндометрия, достаточную для внедрения эмбриона? Исследуя маркёры рецептивности, мы получаем еще один хороший ответ на применение плацентарного препарата — ведь одни и те же факторы не только отвечают за удачную имплантацию эмбриона, но и экспрессируются на фоне применения Laennep. Следовательно, мы можем говорить одновременно и об увеличении пролиферативной способности эндометрия, и об увеличении его рецептивности, поддерживаемой нормальной секрецией гормонов яичников.

К сожалению, до настоящего времени у нас нет никаких показаний для применения Laennep в репродуктивной медицине. И это ограничивает наши возможности.

Думаю, мужчинам повезло гораздо больше. У них есть пептидные препараты, которые можно использовать для восстановления фертильности. Это разработки отечественной медицины, интересные нам с точки зрения улучшения сперматогенеза. Например, лекарственный препарат «Фертивелл», недавно появившийся на нашем фармацевтическом рынке, улучшает все основные показатели сперматогенеза и может применяться как при олигозооспермии, астенозооспермии, тератозооспермии, так и при их сочетании. Удобная схема приёма (10 инъекций 2 р./нед.) сопоставима со схемой применения Laennep. Другое совпадение этих препаратов — в их отсроченном эффективном действии. Подобный эффект позволяет говорить об асинхронной подготовке супружеской пары к восстановлению фертильности.

Должна сказать, что мы, гинекологи, относительно ресурсов пептидной терапии сегодня серьезно отстаем от андрологов. Но это обстоятельство обозначает и приоритет наших задач. Среди них — скорейшее проведение дополнительных клинических исследований, которые позволили бы нам назначать Laennep не как возможную адъювантную терапию, а в рамках лечения бесплодных супружеских пар и пар с невынашиванием беременности.



Пирогова Ирина Юрьевна, спикер

Новый подход в регенеративной терапии хронических заболеваний печени

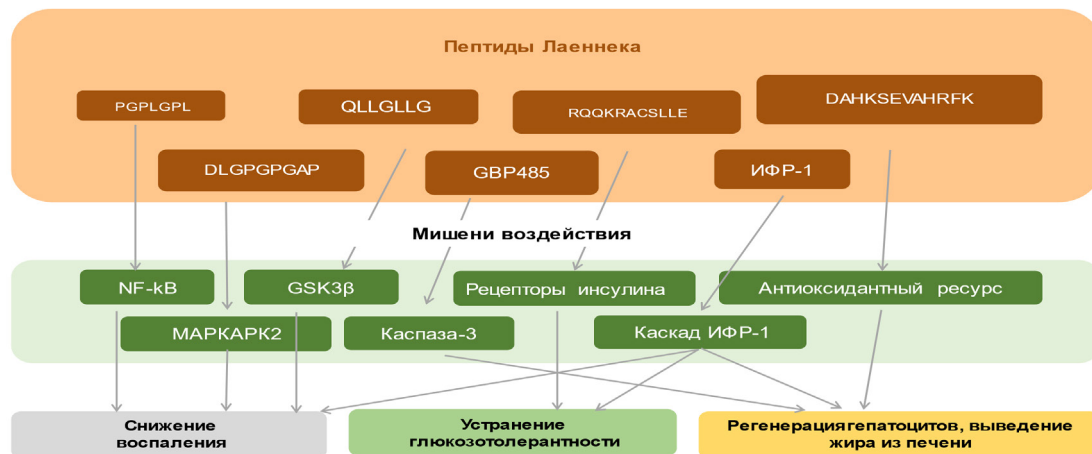
Профессор кафедры общей врачебной практики РУДН, руководитель Центра гастроэнтерологии, гепатологии, нутрициологии ММЦ «Мичуринский» ГК «МЕДСИ», д.м.н.

Ключевые слова: гидролизат плаценты человека, Laennec, регенерация, фиброз и стеатоз печени

Необходимым условием успешного лечения любого органа и ткани является установка на регенерацию. Воспаление и регенерация — естественные физиологические процессы, идущие параллельно. Воспаление представляет собой ответ организма на альтерацию в рамках саногенеза, направленный на элиминацию повреждающего фактора. Физиологическая роль воспаления заключается в мобилизации иммунологического, синтетического, гормонального, гемопозитического резерва организма для осуществления восстановления структуры и функции органа [1]. Репаративная регенерация печени может быть инициирована повреждением, при котором вырабатываются стимулирующие рост и дифференцировку на всех уровнях регенерации факторы, — клеточные, гуморальные, тканевые, — запускающие саногенез. После элиминации повреждающего фактора и ликвидации участков некроза тканей для сохранения архитектоники органа формируется фиброзный каркас с участием фибробластов, который после регенерации печени должен подвергаться лизису [2]. Таким образом, ключевым моментом является восстановление структуры печени, регресс фиброза и стеатоза печени [3]. Трудности в лечении пациентов со стеатогепатитами

метаболической и алкогольной этиологии связаны с коморбидностью и поликомпонентной лекарственной нагрузкой, проблемами модификации образа жизни. Применение комплексного парентерального препарата в лечении этой группы пациентов повышает комплаентность пациентов, минимизирует риски межлекарственных взаимодействий.

Согласно имеющимся данным [4], Laennec — многокомпонентный препарат, содержащий активные центры роста клеток и интерлейкины, аминокислоты, макро- и микроэлементы, витамины с синергичным действием с высокой биологической доступностью, направленный на рост и восстановление организма. Отличием препарата от гепатопротекторов других фармакологических групп является наличие в составе ростовых факторов, активно стимулирующих репаративную регенерацию печени. Laennec содержит фактор роста гепатоцитов (HGF), стимулирующий пролиферацию гепатоцитов и оказывающий фибринолитическое воздействие на соединительную ткань. Вместе с тем, этот митогенный эффект ГПЧ не может быть объяснен одним лишь действием HGF, поскольку под влиянием ГПЧ митотический индекс гепатоцитов увеличивался в несколько раз больше.



Системное воспаление и неалкогольные жировые болезни печени
Лебедин Л. С., Раевко В. Г., Давыдов С. Н., Селиверстов П. В. // экспериментальная и клиническая гастроэнтерология : выпуск 165 / № 5 20192
Громова О. А., Торшин И. Ю., Юннушин И. И., Диборова Е. А., Каримова И. М., Кустова Е. В. // Факторы-мишенности молекулярных механизмов действия препарата Давинек в лечении патологических состояний печени, связанных с отложением желче-
в печени // Медицинский журнал «Дело жизни» 2015 г. № 1(11) - стр. 4451.

Рисунок 1. Молекулярные механизмы действия Laennec.

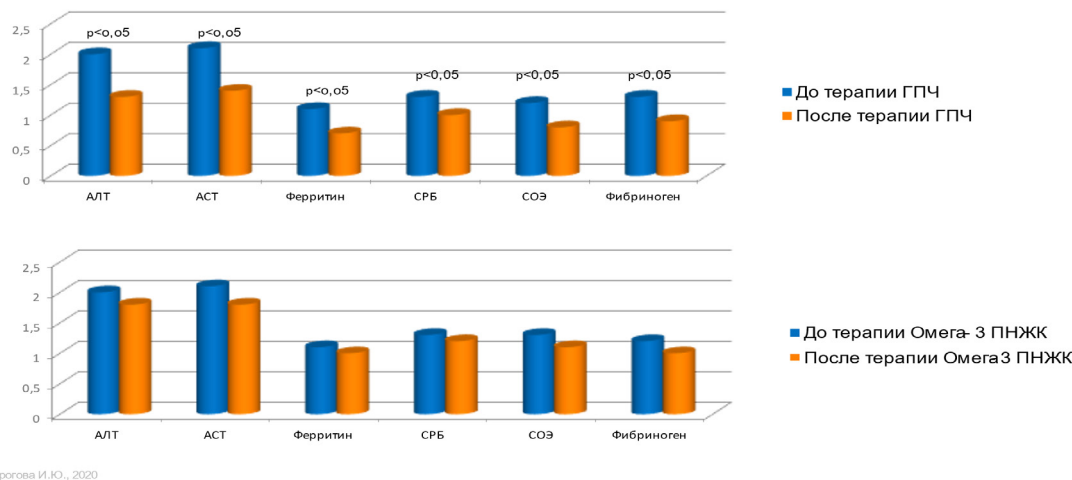


Рисунок 2. Динамика активности воспалительного процесса в печени на фоне терапии.

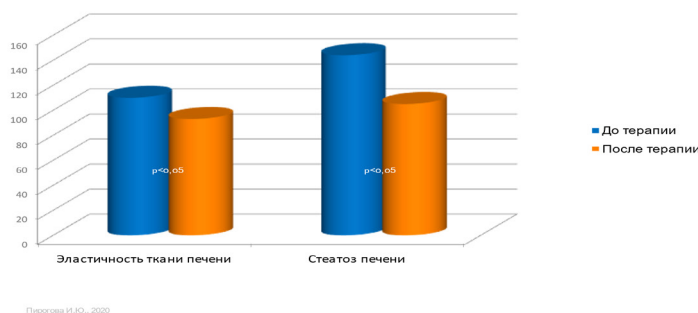


Рисунок 3. Эластичность ткани печени и стеатоз печени на фоне терапии препаратом Лаеннес.

чем под влиянием добавления одного лишь HGF. В состав препарата Лаеннес входит инсулиноподобный фактор роста (IGF), осуществляющий эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Являясь проводником действия СТГ, он стимулирует регенерацию клеток, блокирует развитие апоптоза, снижает инсулинорезистентность. Эпидермальный фактор роста, также входящий в состав Лаеннес, вызывает устойчивое повышение уровня цитохрома и способствует нормализации уровня холестерина, а также способствует снижению активности ферментов АСТ и АЛТ. Эти подтвержденные гепатопротекторные эффекты ГПЧ стимулируют регенерацию гепатоцитов посредством различных молекулярных механизмов. Пептиды Лаеннес также обладают противовоспалительным действием, стимулируя гуморальный иммунитет, повышая функциональную активность фагоцитов и натуральных киллеров, активизируя метаболическую и надзорную функцию клеток. Решаются 3 основные проблемы в лечении стеатогепатитов метаболического генеза — снижение воспаления, коррекция инсулинорезистентности и дислипидемии (рис.1).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние курсового лечения препарата Лаеннес на инсулинорезистентность, дислипидемию, системный воспалительный ответ, активность воспалительного процесса в печени, стеатоз и фиброз печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 50 пациентов со стеатогепатитами смешанной этиологии с наличием биохимической активности, ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, имеющих стеатоз печени и фиброз печени не менее 1 стадии (определялся на фибросканировании печени). 32 пациента получали Лаеннес по 6 мл внутривенно капельно 3 раза в неделю, затем по 6 мл внутримышечно 1 раз в 10 дней до 24 недель; 18 пациентов принимали Омега 3 ПНЖК внутрь 2000 мг в сутки 24 недели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверные различия ($p < 0,05$) по оцениваемым параметрам в группе пациентов, получавших Лаеннес: снижение активности воспалительного процесса АЛТ — 21%, АСТ — 24%,

СРБ — 21%; синдрома холестаза ГГТП — 26%; индекс инсулино-резистентности — 13%; коррекция дислипидемии ЛПНП — 17%, триглицериды — 17%, КА — 18%; стеатоз печени — 25%. В группе, получавшей омега 3 ПНЖК, отмечено снижение триглицеридов ($p < 0,05$) на 8%. У каждого четвертого пациента отмечено снижение степени стеатоза, у каждого шестого — стадии фиброза без снижения ИМТ более чем на 5% (рис. 2, 3).

ВЫВОДЫ

Применение препарата Лаеннек у пациентов стеатогепатитами инициирует снижение активности воспалительного процесса в ткани печени, улучшает метаболические показатели и структуру печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Б. П. Салопаев. Репаративная регенерация нормальной и патологически измененной печени. Автореферат диссертации д. м. н., 1982 г.
- [2] Д. С. Саркисов. Регенерация печени и ее клиническое значение. — М.: Медицина, 1970.
- [3] Bataller R, et al. J Clin Invest. 2005; 115:209-18; 2. Iredale JP. J Clin Invest. 2007; 117:539-48.
- [4] О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Ю. Волков. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. — Пластическая хирургия и косметология, 2010. — С. 327-323.



Глазачев Олег Станиславович, спикер

Возможности технологий адаптационной медицины в постковидный период

Профессор кафедры нормальной физиологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, д.м.н.

Актуальные данные свидетельствуют: одним из наиболее распространенных состояний после SARS-CoV-2 отмечается хронический тромбоскулит. Это поражение нервной системы захватывает, в том числе, и функции головного мозга. Результатом становятся гипоперфузия мозга, гипоксические повреждения, гипоксемия, энергодифицит — собственно нарушение метаболизма всех нейрональных структур либо гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция и полиорганная недостаточность. Для нарушения функции центральной нервной системы характерны афферентно-эфферентные вегетативные дисрегуляции, оборачивающиеся массовым всплеском вегетативных жалоб и когнитивных психоэмоциональных расстройств. По данным британских исследователей, эти наиболее частые сочетания симптомов наблюдались у более 1 тыс. пациентов в течение 24 недель после острого периода инфекции.

Тем не менее, важно понимать: постковидный синдром — это диагноз исключения.

Другой характерный в этой связи пример — SARS-CoV-2 и миалгия. Как продиагностировать природу таких состояний: выраженная усталость, головная боль, пониженное настроение, депрессия, тревога, нарушения памяти, дефицит внимания?

Ведь все эти нарушения включают как когнитивные, так и посттравматические факторы. Как определиться, есть ли здесь отличие от синдрома посттравматических сенсорных расстройств, либо синдрома хронической усталости и синдрома профессионального выгорания хронической интоксикации? Разобраться непросто, здесь фактически дублируют друг друга состояния, которые, на первый взгляд, не имеют ничего общего ни с инфекцией SARS-CoV-2, ни с постковидным синдромом.

Австрийские специалисты разработали теорию расширенного взгляда на биопсихосоциальную модель в развитии заболеваний: каждый человек обладает определённой мощностью ресурсов организма и на функциональном, и на иммунологическом уровне. Эти ресурсы ограничены, если они затрачиваются на какое-либо экстремальное или субэкстремальное событие (например, чрезмерное напряжение или стресс-угрозы). И тогда на сохранение собственно гомеостаза ресурсов не остаётся. Результат — иммунные дисфункции и инициация хронической патологии. Другими словами, «пресс» внешней среды деформирует морфологию и функционирование человека, приводит к снижению адаптивных возможностей, работоспособности, качества жизни.

В России сегодня развивается такое направление, как адаптационная медицина. Это направление мультидисциплинарно. Оно изучает адаптационные возможности человека к условиям внешней среды, разрабатывает методы и средства для повышения этих возможностей, за которыми — резервы здоровья и качество жизни. В основу адаптационной медицины заложены такие положения, как общий адаптационный синдром, феномен при поиске кондиционирования, закономерности формирования прямых и перекрёстных эффектов адаптации.

Например, при кондиционировании стрессорный стимул (сходный по своей модальности с повреждающим стимулом, но по интенсивности обычно несколько ниже порогов повреждения) экспонируется тканям, отдельным органам или всему организму. Вскоре после предъявления этого стимула орган, ткань или организм остаются в покое. Так предотвращается или существенно уменьшается повреждение, которое мог бы вызвать в реальности экстремальный стимул.

Это своего рода предохранение, которое и представляет суть адаптационной медицины: если мы ожидаем какое-либо действительно экстремальное событие в жизни человека, то мы можем осуществить тренировку организма, пре-кондиционирование. По сути, мы готовим организм к этому событию. Если же событие состоялось (например, в виде острой коронарной атаки), то мы можем использовать процедуру пост-кондиционирования, повышая устойчивость отдельных органов и организма в целом. И учитывая, в том числе, сердечно-сосудистую патологию.

Основные признаки увеличения или ускорения доставки биосубстратов к тканям — это снижение потребления энергии в состоянии покоя и активация защитных механизмов. В качестве факторов кондиционирования можно использовать те же факторы, что использует реабилитационная медицина — физические нагрузки и регулярные тренировки. Также возможно моделирование психических нагрузок. Это могут быть и экспозиции различных газовых смесей, как гипоксических, так и гипероксических, сменяющих друг друга. Возможны также электростимуляция, магнитостимуляция и фармакологическая коррекция, в том числе, прямые перекрёстные эффекты адаптации.

Что такое прямые перекрёстные эффекты адаптации? Объясню на простой схеме. Если мы адаптируем организм к эпизодам гипоксии, то вызываем адаптивный ответ на определенные моделируемые стрессорные нагрузки. Другими словами, повышая устойчивость к стрессу, параллельно мы повышаем адаптацию и к гипоксии, и к стрессу.

Что применяется при перекрёстных эффектах адаптации? Основные направления: фармакотерапия, симптоматическая терапия — для купирования неврологической и психоневрологической симптоматики, физические нагрузки и физиотерапия.

Важно отметить: вирус оставляет свой след на всех тканях и физиологических механизмах, обеспечивающих транспорт и утилизацию кислорода, от собственно системы дыхания до митохондриального окисления. Основными участниками формирования защитных эффектов (при дозированной мере периодической гипоксии) становятся активация гипоксии индуцированного

фактора, а также активные формы кислорода и азота, которые образуются в физиологических концентрациях.

В настоящее время реализована такая технология: пациенту в интервальном режиме предлагается дышать эпизодами гипоксической и гипероксической газовых смесей. Как проводимые отдельно, так и вкупе с физическими нагрузками, такие тренировки дают возможность реализовать индивидуализировать подход к реабилитации пациента. В технологии реализован также гипоксический тест, позволяющий на начальном этапе подобрать индивидуальную оптимальную дозу гипоксической и физической нагрузок, а далее оценить эффективность реабилитации.

Постковидный синдром и синдром хронической усталости означают истощение адаптационного потенциала ресурсов организма, поэтому в перечне процедур реабилитации не на последнем месте стоит также применение препарата из плаценты человека Laennec. Данный препарат интенсивно изучается в клинической практике не только у нас, но и за рубежом. Не так давно, например, наши индийские коллеги опубликовали работу, посвященную антивирусным свойствам препарата.

Таким образом, Laennec — это комплексный препарат, что делает его особо привлекательным в адаптационной медицине. Хотя у комплексных препаратов всегда есть и обратная сторона медали: определяя многоцелевую направленность, они обычно затрудняют выбор точек контроля при назначении пациентам с конкретной нозологией. Но для мультиморбидных пациентов, либо тех, кто включен в процесс реабилитации после коронавирусной инфекции, важен именно комплекс нейротрофических, нейропротекторных, гепатопротекторных и иммуномоделирующих эффектов, которые достигаются благодаря приёму Laennec.

Наше внимание данный препарат привлёк несколько лет назад. Мы провели контролируемое исследование, в котором приняли участие 37 пациентов с верифицированным диагнозом хронической усталости, но не перенесшие COVID-19. К слову, синдром хронической усталости — это диагноз-исключение, что приближает его к пациентам с постковидным синдромом. Мы наблюдали большую «адресность» эффектов Laennec, отмечая изменение клиники и субъективные проявления синдрома хронической усталости путем проведения нагрузочного тестирования, биохимического анализа крови и опроса пациентов.

В динамике через 5 нед. У пациентов отмечено существенное улучшение психоэмоционального состояния на фоне снижения индекса хронической усталости и уровня самооценки шкалы депрессии. Это сопровождалось значительным увеличением основных индикаторов физической работоспособности.

В настоящее время проводятся пилотные исследования по эффективности и безопасности применения Laennec среди пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 от 3 до 6 мес. назад, но с сохранением симптоматики, которая позволила поставить диагноз «постковидный синдром». Обобщенные данные психометрического обследования включают шкалы оценок из комплексного теста мониторинга пациентов с постковидным синдромом. Были применены инфузии капельниц в/в: по 2 амп.

2-3 р./нед. — 10-15 процедур. Части пациентам было назначено более интенсивное вмешательство: 5-6 амп. в/в от 3 до 5 нед. По окончании курса на основе субъективных самоотчётов (использовалась шкала оценки общего впечатления от лечения) пациенты отметили улучшение самочувствия. 12 пациентов оценили существенное улучшение с максимальным баллом, 7 пациентов — умеренное улучшение, 4 пациента — незначительные улучшения относительно депрессивных расстройств. При этом у всех пациентов по всем шкалам оценки отмечалась положительная динамика относительно сценического синдрома. По субъективной оценке качества жизни, также наблюдались существенные улучшения: все пациенты отметили это по окончании курса инфузии.

Важно отметить главное: это и есть реализация принципов адаптационной медицины в конкретных методиках и технологиях. В частности, в интервальных гипоксидно-гипероксических

тренировках и в увеличении адаптивного потенциала благодаря приему препарата плаценты человека Лаепнес. Эффективность предлагаемых подходов мы видим в расширении средств реабилитации и поддержании качества жизни у пациентов разного возраста и с различной нозологией (прежде всего, у мультиморбидных пациентов). При индивидуальной адаптации дозировок необходимы: применение эффективных и безопасных методик, интенсивность, продолжительность — в качестве средств выбора для составления мультимодальных реабилитационных программ для пациентов с хронической неинфекционной патологией. Программы могут быть как изолированными, так и проводимыми в комбинации с физическими нагрузками. Между тем, требуются дополнительные исследования по технологическому и техническому обеспечению данных технологий. В том числе, необходимо и накопление клинического опыта на основе качественных исследований.



Секция «БИОМЕДТЕХ: НОВЫЕ ТРЕНДЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»



Лазебник Леонид Борисович

Вице-президент Российского научного
медицинского общества терапевтов,
президент Научного общества
гастроэнтерологов России

Безусловно, тема биомедицинских инноваций одна из самых интересных и в то же время объемных по количеству информации и методов. Предикция, превентивность, партисипативность требуют отдельного пристального внимания. Поскольку в работе всего модуля и нашей секции важна практическая, прикладная составляющая, сегодня мы сосредоточимся именно на направлении персонализации. Мы рассмотрим современные терапевтические биотехнологические возможности, которые позволяют максимально точно работать по определенным маркерам и при этом уменьшают риск побочных эффектов.

Особенно внимательно мы посмотрим на метаболические изменения. Как известно, в настоящее время уже встречается около 600 различных форм болезней нарушения метаболизма и открываются новые. Поэтому важно понять, что врачу может предложить современная биомедицина и есть ли какие-то комплексные решения, позволяющие избежать эффекта полипрагмазии.



Терновой Константин Сергеевич, спикер

Комплексная реабилитация с использованием полипептидной терапии

Директор Центра медицинской реабилитации, заведующий отделением медицинской реабилитации Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член экспертного совета Международного фонда развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, д.м.н.

В 2021 г. в стационаре Клинического центра Первого МГМУ им. И. М. Сеченова было 144 пациента, у которых на протяжении 6-8 мес. было выявлено превалирование суставного синдрома и другие вегетативные синдромы, характерные для 2/3 больных, перенёсших COVID-19. Все пациенты нуждались в кислороде.

Синдром Гийена—Баре — иммунное поражение нервной системы, приводящее к тяжёлым последствиям. Иногда состояние пациента резко ухудшается, и, несмотря на помощь

реанимации, происходит драматическое развитие ситуации, включая летальный исход. Реабилитация пациентов, перенесших COVID-19 с непрерывными неврологическими проявлениями, занимает около 3 мес. Поэтому при поступлении пациента обязательно проводится т. н. диагностический день с оценкой состояния сердечно-легочной системы.

Реабилитационный подход, применяемый в клинике, характеризуется как действительно адаптационное лечение. При поражении миокарда и нарушении сердечного ритма применяется

контролируемая стрессовая гипоксия — понижение количества кислорода, вызывающее гипоксический стресс. Затем пациент получает обогащённую кислородом смесь. Для этого используются кислородные барокамеры, позволяющие добавить кислород и уменьшить эффект гипоксии.

При реабилитации также чередуются занятия в виде нагрузок, дающих стресс, с релаксационными мероприятиями. Чтобы выдержать заданный ритм, после физической нагрузки пациенту назначают массаж корпуса и конечностей. Подключается и висцеральный массаж. Массаж проводят ежедневно по следующей схеме: 1-й день — массаж корпуса, 2-й день — массаж конечностей, затем идут интенсивные тренировки. Применяется также китайская дыхательная гимнастика. В итоге пациент получает 4-5 ч. различных процедур в день. Отмечу: в клинике проводятся занятия, рассчитанные на разные категории мобильности.

Также, поскольку у всех пациентов наблюдается интоксикация, в клинике используются препараты «Фосфокреатин» и «Неотон», которые обладают антиоксидантными свойствами и улучшают митохондриальное дыхание. В реабилитации пациентов с суставным синдромом применялись также препараты коллагена. К слову, результаты такого подхода нашли свое отражение в публикации клинического вестника «Кремлевская медицина».

Важной составляющей реабилитации стала полипептидная терапия, направленная на детоксикацию, регенерацию повреждённых тканей и активацию ресурсов организма.

В настоящее время т. н. реабилитация 2-го этапа занимает, в зависимости от исходного поражения легочной ткани, 2-5 нед. в стационаре и 3 нед. — в условиях дневного стационара или амбулаторно-санаторного курортного лечения.



Товпеко Дмитрий Викторович, спикер

Разработка инновационного бесклеточного продукта из провизорных органов для стимуляции регенеративных процессов заживления глубоких ран

Младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной терапии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) НИЦ ВМА им. С.М. Кирова

Соавторы: Товпеко Д. В., Кондратенко А. А.
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

DAPI — 4',6-диамидино-2-фенилиндол
EGF — эпидермальный фактор роста
FGF — фактор роста фибробластов
FTIR — инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье
GAG — гликозаминогликаны
H&E — гематоксилин и эозин
IL — интерлейкин
SDS — додецилсульфат натрия
TGF- β — трансформирующий фактор роста бета
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов
BKM — внеклеточный матрикс
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
СЭМ — сканирующая электронная микроскопия

1. ВВЕДЕНИЕ

Рост количества военных конфликтов, стихийных бедствий, производственных и бытовых травм приводит к увеличению

больных с поражениями мягких тканей, кожи и опорно-двигательного аппарата. Обширные или длительно незаживающие раны существенно снижают качество жизни больных, а также увеличивают время и стоимость лечения [1]. Совершенствование методов лечения ран с возможностью предупреждения рубцевания и ускорения регенерации актуально для хирургии, травматологии, комбустиологии и других областей военной медицины и гражданского здравоохранения [2, 3]. Поиск новых высокофункциональных биосовместимых материалов и разработка на их основе тканеинженерных продуктов, способствующих улучшению условий естественного течения раневого процесса и сокращению сроков заживления ран с целью достижения положительного функционального и косметического результата в отдаленном периоде, определяют актуальность исследований в данной области [1–3].

Тканевая инженерия представляет собой наиболее перспективное направление медицинской биотехнологии и регенеративной медицины. Методы тканевой инженерии направлены на создание тканеинженерных конструкций для имплантации/

трансплантации с применением биосовместимых материалов самостоятельно или в сочетании с клетками (клеточными линиями) [4–6].

Биосовместимый материал должен быть структурно и функционально близким к нативной структуре заменяемого органа или ткани, а также способствовать адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток, заселенных искусственно на этапе изготовления либо естественным путем непосредственно в организме [6]. Перспективными для тканевой инженерии считаются материалы на основе естественного внеклеточного матрикса (ВКМ), поскольку они сохраняют состав нативной ткани и обладают сходными концентрациями и соотношениями основных структурных и функциональных компонентов [4, 7, 8].

1.1 Внеклеточный матрикс — основа для тканеинженерной конструкции

ВКМ представляет собой динамическую трехмерную сеть, основными макромолекулярными составляющими которой являются коллагены, фибронектин, ламинины, эластин, протеогликаны и гликозаминогликаны (GAG) [8, 9]. Состав, организация и структура ВКМ для каждой ткани являются высокоспецифическими и определяют ее физические, биохимические и биомеханические свойства [9]. Компоненты ВКМ играют важную роль в мобилизации факторов роста, хемокинов, цитокинов и регулировании адгезии, миграции, дифференцировки и пролиферации клеток, обеспечивая им структурную и биохимическую поддержку, необходимую для морфогенеза и гомеостаза тканей [6, 7].

1.1.1. Коллаген

Коллагены составляют примерно 30% от общей белковой массы у млекопитающих, что делает их наиболее распространенным белком [8, 10]. Коллаген начинает синтезироваться в рибосомах фибробластов и гладкомышечных клеток, а для некоторых типов коллагена — хондроцитов, эндотелия и даже эпидермоцитов, в виде молекулы-предшественника, проколлагена, который подвергается обширной посттрансляционной модификации уже во внеклеточном матриксе, с образованием семейства из не менее 28 типов коллагена с разнообразной надмолекулярной структурой и функциями [9, 12]. Более 90% всего коллагена высших организмов приходится на коллагены I, II и III типов [9]. Первоначально считалось, что коллагены выполняют исключительно структурную функцию внутри ВКМ, однако было показано, что они также являются модуляторами клеточной адгезии, пролиферации и миграции [8, 11]. Таким образом, они служат как ключевым структурным, так и сигнальным компонентом ВКМ.

Тройная спиральная структура характерна для всех типов коллагена и состоит из трех полипептидных цепей, соединенных водородными связями, каждая из которых содержит повторяющийся аминокислотный (aa) мотив: Gly-Xaa-Yaa, где X и Y — любые другие аминокислоты, среди которых наиболее часто встречаются пролин или гидроксипролин [10, 12]. Это атипичное содержание гидроксипролина действует как отличительный маркер коллагена и используется в биологических анализах для идентификации коллагена [13].

Коллаген I, II и III типов считается фибриллярным коллагеном. Как основной компонент всех соединительных тканей, фибриллярный коллаген составляет около 55% сухой массы



кожи, 25-40% сухой массы суставного хряща, 70% сухой массы скелетных мышц и 80-90% сухой массы костей [13]. Образующие фибриллы коллагены играют структурную роль в поддержании архитектуры ткани и механической стабильности [10].

Коллаген IV типа является ключевым структурным компонентом базальных мембран и относится к сетевым коллагенам. Он выполняет решающую роль в поддержании структурной целостности базальной мембраны и ее механической стабильности, а также является лигандом для интегринов, рецепторов на поверхности клеток, обеспечивая клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию и дифференцировку [10, 11].

1.1.2. Ламинин

Ламинин является структурным адгезивным гликопротеином ВКМ и ключевым компонентом базальной мембраны, существующим в виде гетеротримера, состоящего из α -, β - и γ -цепей, каждая из которых кодируется отдельными генами [8, 15]. После трансляции эти три мономера самособираются и обычно образуют крестообразную форму с тремя короткими плечами и одним длинным спиральным доменом. Эти домены содержат множественные сайты связывания с рецепторами как интегринами, так и неинтегриновыми рецепторами [15]. Знания о различных рецепторах ламинина и о том, как они передают сигналы через внутриклеточные пути, остаются ограниченными, но установлено, что ламинины способны модулировать клеточные фенотипы во время эмбрионального морфо- и органогенеза, а также оказывать влияние на процессы миграции и адгезии клеток в постнатальном развитии [14]. Гликопротеины семейства ламининов — составная часть базальной мембраны и играют существенную роль в формировании и поддержании ее структуры [8].

1.1.3. Эластин

Эластин является гидрофобным фибриллярным белком, который обязан своими характерными эластичными свойствами обширному ковалентному сшиванию структуры. Мономером, из которого образуется зрелый нерастворимый белок, является тропоэластин, секретируемый фибробластами, гладкомышечными клетками, эндотелиальными клетками, клетками респираторного эпителия, хондроцитами и кератиноцитами [9]. Эластин — особенно важный компонент стенок кровеносных сосудов, кожи, легких, сердца, сухожилий, связок, мочевого пузыря и эластичной хрящевой ткани (например, ушной раковины, гортани, надгортанника) [8].

Производство эластина с возрастом снижается [16]. Кроме того, организм не может полноценно восстановить эластичные волокна, которые со временем повреждаются или постепенно деградируют. Ткани становятся слишком жесткими, что может стать причиной развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких и кожи [8, 16].

1.1.4. Фибронектин

Фибронектин принадлежит к семейству адгезивных белков ВКМ. Структурно он представляет собой димерный высокомолекулярный гликопротеин, состоящий из двух практически идентичных полипептидных субъединиц, ковалентно связанных друг с другом дисульфидными мостиками на С-концевой части

молекулы [8]. Выделяют два основных типа фибронектина: (1) растворимый фибронектин, который является основным компонентом плазмы крови и синтезируется гепатоцитами, и (2) нерастворимый клеточный фибронектин, который синтезируется фибробластами, глиальными и эпителиальными клетками и существует в виде фибриллярных структур в ВКМ [17, 18]. Мономеры фибронектина состоят из трех типов гомологически повторяемых модулей: типы I, II и III, кодируемые одним геном [17]. Молекулы фибронектина взаимодействуют со многими другими белками ВКМ, а также с факторами роста, GAG и рецепторами клеточной поверхности. Эти связи обеспечивают ключевые механические и химические сигналы для индукции специфического поведения клеток, включая дифференцировку и эпителиально-мезенхимальный переход, а их неправильная регуляция способствует рубцеванию, онкогенезу, фиброзу и дефектам развития [18].

1.1.5. Гликозаминогликаны

GAG представляют собой семейство неразветвленных полисахаридов, состоящих из основных повторяющихся дисахаридных звеньев — из остатков аминасахара (N-ацетил-D-галактозамин или N-ацетил-D-глюкозамин) и гексуронової кислоты (D-глюкуронової или L-идуронової) [8, 13]. GAG способствуют физической целостности внеклеточного матрикса благодаря их взаимосвязи с белками ВКМ.

На основании химической структуры различают несколько основных групп GAG: гепарин, гепарансульфат, кератансульфат, хондроитинсульфат/дерматансульфат и гиалуроновая кислота [8, 13]. Хотя по сути это основной мотив повторяющихся дисахаридных звеньев, GAG демонстрируют структурную гетерогенность и, следовательно, могут иметь разные функции за счет вариаций длины цепи и степени ацетилирования и сульфатирования сахаров [8]. Функции GAG варьируются от увеличения прочности на растяжение и сопротивления сжатию, связывания факторов роста и воспалительных цитокинов, влияния на поток жидкости в тканях, естественное сшивание различных компонентов внеклеточного матрикса и минерализацию костей [8, 9, 13].

1.2. Децеллюляризация как перспективная технология получения биосовместимого материала

Одним из наиболее широко применяемых и эффективных методов создания безопасного и биосовместимого неиммунного материала на основе естественного ВКМ является технология децеллюляризации, заключающаяся в удалении клеточных антигенов и других иммуногенных компонентов из соответствующих органов и тканей при сохранении основных структурных и композиционных свойств внеклеточного матрикса [1, 6, 7].

На сегодняшний день на глобальном рынке существует несколько различных препаратов на основе децеллюляризованного ВКМ алло- или ксеногенного происхождения. Несмотря на многообещающие результаты исследований их эффективности и безопасности, нередко сообщения о возникающих осложнениях при их применении в клинических условиях [3, 19].

Чаще всего это связано с недостаточным удалением клеточного материала и используемых при их изготовлении реагентов [19, 20]. В связи с этим поиск биосовместимого материала и оптимизация протокола его децеллюляризации все еще продолжаются.

Ранее в литературе было продемонстрировано, что децеллюляризованный внеклеточный матрикс из соединительной ткани пуповины человека способствует восстановлению и регенерации хрящей [21], печени [22], нервной ткани [20] и ран кожи [3]. Вартонов студень пуповины человека представляет собой твердую слизистую соединительную ткань внеэмбрионального происхождения, сохраняющую особенности эмбрионального фенотипа, которые проявляются в быстрой регенерации поврежденной ткани и безрубцовом заживлении ран плода. В его составе присутствуют различные типы коллагена (I, III, IV и V), гиалуроновая кислота высокой молекулярной массы и обилие разнообразных регуляторных факторов [3, 20-24].

Таким образом, пуповина человека является наиболее подходящим высокорегенеративным и доступным биоматериалом гомологичного происхождения.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Получение донорского материала

Для изготовления бесклеточного матрикса использовали пуповины человека, полученные от здоровых доношенных новорожденных после самопроизвольных родов с информированным согласием доноров. Все манипуляции с материалом осуществляли в соответствии с руководящими принципами, утвержденными локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (протокол № 230 от 17.12.2019). Все доноры исследованы на наличие инфицирования вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита типов А и В, цитомегаловирусом и сифилисом. Полученные образцы пуповин транспортировали в стерильном физиологическом растворе и замораживали при температуре -20°C.

2.2. Процесс децеллюляризации

Образцы пуповины человека перед процессом децеллюляризации несколько раз промывали деионизованной водой (Аквафор, Россия) для удаления компонентов крови стерилизовали 3% раствором перекиси водорода и препарировали в ламинарном шкафу с соблюдением правил асептики, извлекая вену и артерию. Затем Вартонов студень пуповины человека вместе с покрывающей его оболочкой подвергали механическому фрагментированию и гомогенизации (gentleMACSTM Dissociator, Miltenyi Biotec, Германия). Децеллюляризацию осуществляли детергентным методом с использованием стерильных растворов с содержанием додецилсульфата натрия (SDS, Биолот, Россия) 0,01% и 0,05% в течение 24 ч. при комнатной температуре в шейкере ES-20/60 (Biosan, Латвия) при скорости вращения 180 об/мин. По окончании децеллюляризации образцы подвергали многократной отмывке деионизованной водой и фосфатным буферным раствором (pH=7,4) с целью удаления детергента и открепившихся клеток. Полученный материал лиофилизировали (VaCo 5-II, ZIRBUS Technology, Германия),

стерилизовали ультрафиолетом в боксе микробиологической безопасности БМБ-II-«Ламинар-С»-1,5 NEOTERIC (Lamsystems, Россия) мощностью потока UV-C излучения 12 Вт в течение 15 мин. и хранили герметично упакованным при температуре -20°C.

2.3. Выявление присутствия клеточных ядер

Образцы лиофилизированных продуктов, приготовленных с использованием детергентов разной концентрации, а также лиофилизированный материал нативной пуповины заливали в парафин (станция для заливки биологических тканей парафином HistoStar, Thermo Fisher Scientific, США) и изготавливали срезы толщиной 0,5 мкм (автоматический ротационный микротом в комплекте с системой переноса срезов STS HM 355S Thermo Fisher Scientific, США) с последующей депарафинизацией, гидратацией, окрашиванием флуоресцентным красителем 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI, Invitrogen, Paisley, Великобритания) и гематоксилином и эозином (H&E, Histolab, Швеция). Препараты анализировали с помощью лазерного сканирующего микроскопа Zeiss LSM-880 (Carl Zeiss, Германия).

2.4. Количественное определение ДНК

Количественную оценку содержания ДНК в нативных и децеллюляризованных тканях проводили с использованием коммерческого набора для выделения ДНК DU-250 (Биолаб-микс, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Исследование материала осуществлялось на спектрофотометре NanoDrop One (Thermo Fisher Scientific, США).

2.5. Количественное определение SDS

Количественно SDS определяли масс-спектрометрически методом внешнего стандарта. Вкратце: к навескам исследуемых образцов (10-20 мг) добавляли 1 мл деионизованной воды (Milli-Q, Millipore, США) и расщепляли 20 мкл протеиназы К (Диаз, Россия) в течение 1 ч. при 56°C до полного растворения. Для построения калибровочной кривой готовили стандартные растворы с заданными концентрациями. Аликвоты стандартов и исследуемых образцов вводили в масс-спектрометр последовательно при помощи стеклянного шприца Гамильтон со скоростью 180 мкл/ч. Масс-спектры регистрировали с использованием масс-спектрометра maXis impact (Bruker, Германия) с масс-анализатором на основе времяпролётной трубы и источником ионов Apollo (ESI), оснащенный системой ионизации электроспреем при атмосферном давлении. Масс-спектры записывали в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов в диапазоне m/z 50-1300. Пик при m/z 265 может быть отнесен к молекулярному иону SDS (C₁₂H₂₅SO₄⁻). Использовали оптимальные параметры ионного источника, обеспечивающие максимальную интенсивность масс-спектров исследуемых препаратов на наличие ионов SDS и установленные в результате предварительных экспериментов: напряжение на капилляре 4500 В; давление газа-распылителя 2,0 бар; температура газа-осушителя 220 °C; скорость потока газа-осушителя 8 л/мин.

Управление масс-спектрометром, сбор и обработку данных

осуществляли, используя программное обеспечение otofControl (Bruker, Германия).

2.6. Количественное определение гликозаминогликанов

Сульфатированные и несulfатированные GAG количественно определяли в образцах с использованием колориметрического метода окрашиванием альциановым синим. К образцам добавляли 1 мл 0,5% (масса/объем) альцианового синего 8GX (PanReas AppliChem, Испания) в 0,1M HCl (pH 1,5 или pH 2,5) и инкубировали в течение ночи в шейкере (250 об/мин). После центрифугирования (10 мин при 12000 g Avanti JXN-30, Beckman Coulter, США) супернатант удаляли и к образцам добавляли 250 мкл 6M HCl, инкубировали при комнатной температуре в течение ночи в шейкере ES-20/60 (Biosan, Латвия) при скорости вращения 250 об/мин и измеряли оптическую плотность экстрагированного альцианового синего при 600 нм на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония). Концентрации сульфатированных и несulfатированных GAG определяли в соответствии со стандартным диапазоном хондроитина сульфата натрия (Sigma-Aldrich, Германия) (альциановый синий pH 1,5) и стандартным диапазоном гиалуроната натрия (Thermo Fisher Scientific, США) (альциановый синий pH 2,5) соответственно.

2.7. Сканирующая электронная микроскопия

Исследование морфологии поверхности образцов произведено с помощью растрового электронного микроскопа JSM-7001F (Jeol, Япония) в режиме вторичных электронов при ускоряющем напряжении 5 кВ и токе пучка 10 мА. Для обеспечения стока заряда методом магнетронного распыления на установке Emitech K950 (Quorum Technologies, Великобритания) наносили слой золота толщиной 30 нм.

2.8. Методика инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье

Регистрацию инфракрасных спектров нативной пуповины и бесклеточных продуктов из пуповины осуществляли на инфракрасном спектрометре с преобразованием Фурье (FTIR) IR Prestige-21 (Shimadzu, Япония), в режиме пропускания и усреднением 100 сканирований в диапазоне 4500-650 см⁻¹, со спектральным разрешением 2 см⁻¹.

2.9. Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали пакет SPSS v.23. В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [IQR]), минимального и максимального значений (Min-Max). Попарные сравнения для независимых выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни, за уровень статистической значимости для данных критериев принимали $p < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Минимальными критериями качественной децеллюляризации считают: количественное содержание двухцепочечной

ДНК менее 50 нг/мг сухого веса ВКМ; содержание фрагментов ДНК длиной менее 200 пар нуклеотидов; отсутствие видимого ядерного материала в тканевых срезах при окрашивании DAPI и H&E [25].

Анализ окрашенных DAPI образцов тканеинженерных продуктов, изготовленных с помощью растворов разных концентраций, показал отсутствие клеточных ядер по сравнению с материалом нативной пуповины (рис. 1, A-C). Гистологическая оценка не показала ядерного или цитоплазматического окрашивания в децеллюляризованной ткани (рис. 1, D-F).

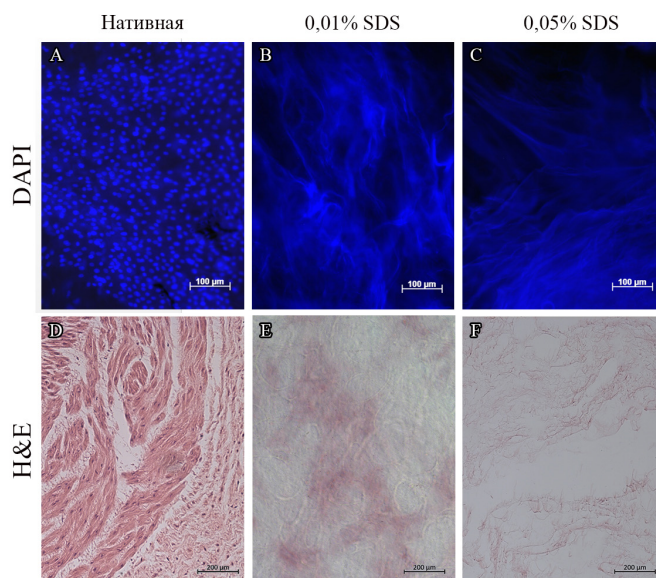


Рисунок 1. Результаты окрашивания DAPI образцов нативного биоматериала пуповины (A) и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% (B) и 0,05% (C). Шкала: 100 мкм. Результаты гистологического окрашивания H&E образцов нативного биоматериала пуповины (D) и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% (E) и 0,05% (F). Шкала: 200 мкм.

Количественное определение концентраций ДНК в тканеинженерных продуктах соответствовало минимальным критериям качественной децеллюляризации (рис. 2).

Предложенная нами процедура децеллюляризации, независимо от примененных концентраций детергента, соответствует общепринятым критериям, минимизирующим риск возникновения иммунных реакций. Однако преимущество использования 0,01% раствора SDS перед 0,05% раствором становится очевидным при сравнении остаточных концентраций детергента и количества сульфатированных и несulfатированных GAG в конечном продукте.

Количественное определение остаточных концентраций SDS осуществляли методом масс-спектрометрического анализа. Различие остаточного содержания SDS в полученных продуктах при использовании растворов с концентрацией SDS 0,01 и 0,05% было статистически значимо (рис. 3).

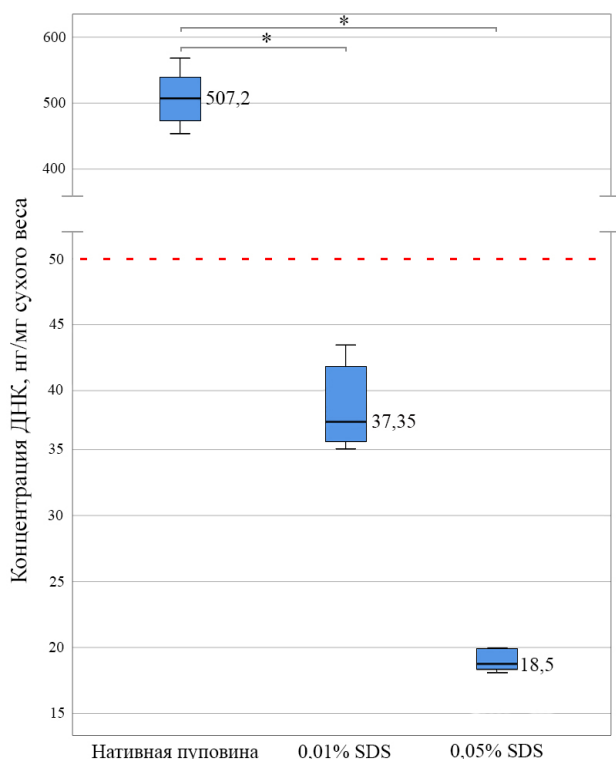


Рисунок 2. Содержание ДНК в образцах нативной пуповины и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% и 0,05%.

* – Различия статистически значимы, $p = 0,005$. Красная пунктирная линия указывает на порог успешной децеллюляризации – 50 нг/мг сухого веса.

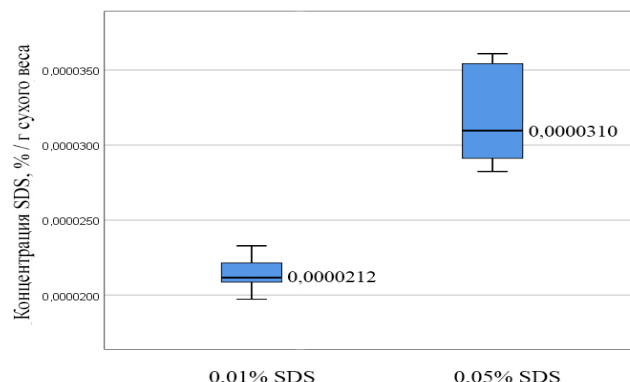


Рисунок 3. Количественная характеристика содержания SDS в бесклеточных продуктах, изготовленных с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% и 0,05%, $p = 0,002$.

Сообщалось, что разные типы клеток могут иметь разные пороги концентрации индуцированной детергентом цитотоксичности [26, 27]. Пороговое значение составляет 0,002% для клеток бронхиального эпителия, фибробластов легких и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека и 0,00012% для клеток эндотелия легочных сосудов человека [27]. Концентрации SDS, превышающие 0,003%, были токсичными для мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани кролика, и их жизнеспособность при 0,003% составляла всего 49,4%. Однако жизнеспособность линии клеток эмбриональной почки человека HEK 293 при концентрации SDS 0,003 и 0,001% составляла 87,4 и 85,4% соответственно [26]. Полученные нами концентрации значительно ниже описанных для различных клеточных линий порогов, что позволяет ожидать отсутствие токсичности бесклеточных продуктов из пуповины человека.

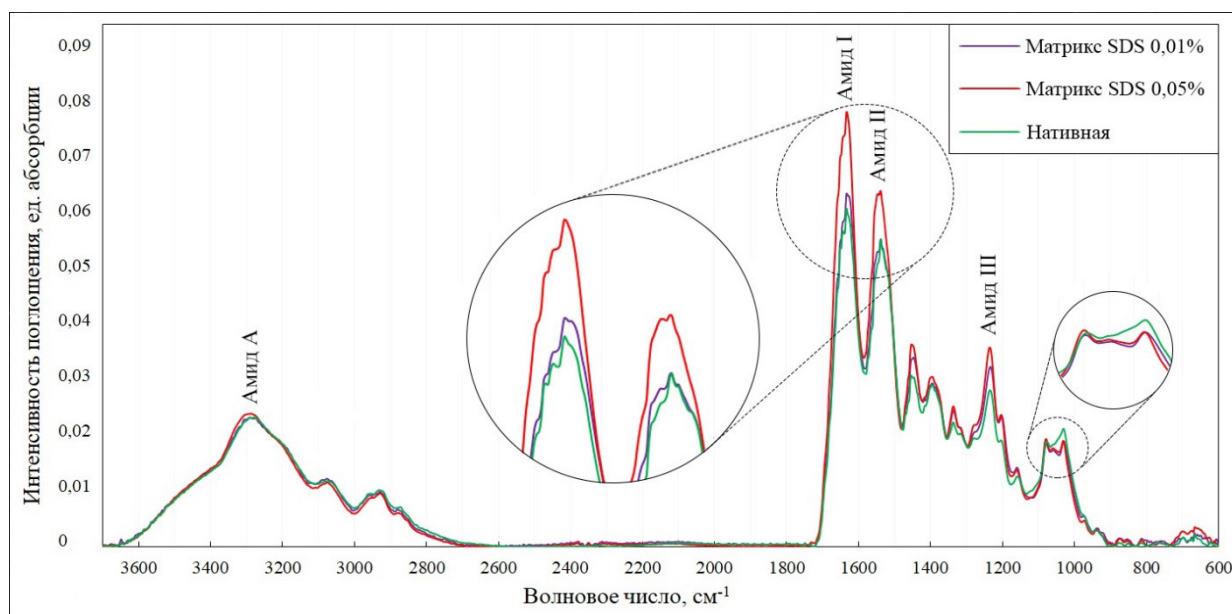


Рисунок 4. Спектры FTIR нативной и децеллюляризированной пуповины (матрикса) после обработки растворами SDS разных концентраций.

Сохранность и стабильность структурных и функциональных компонентов после процедуры децеллюляризации тканей оценивали методом FTIR-спектроскопического анализа (рис. 4).

Соответствие характеристических частот поглощения в спектрах определенным связям и химическим группам выполнялось на основании анализа данных из литературы [12, 23, 24]. Общий вид полученных спектров хорошо согласуется с литературными данными для коллагена [12]. Действительно, спектры бесклеточного продукта и нативного Вартонова студня пуповины человека показали основные полосы поглощения при 3300–3280 см⁻¹ (амид A — валентные колебания NH-связей), 1645–1630 см⁻¹ (амид I — валентные колебания связей C=O), 1550–1535 см⁻¹ (амид II — составные частоты деформационных колебаний NH-связей и валентных колебаний CN-связей) и 1250–1230 см⁻¹ (амид III — валентные колебания связей CN и плоскостные деформационные колебания связей NH), свойственные колебаниям функциональных групп, присутствующих в молекулах коллагенов. Перераспределение относительных интенсивностей, чувствительных к вторичной структуре коллагена полос амида I и II, может свидетельствовать о потенциальном изменении исходной структуры молекул коллагенов при децеллюляризации [23]. Спектры также демонстрируют полосы поглощения между 1100 и 1005 см⁻¹, которые возникают в основном из-за валентных колебаний связей C-O и C-O-C, характерных для молекул коллагенов и GAG [12, 23, 24]. Более низкая их относительная интенсивность поглощения в спектрах продуктов, децеллюляризованных растворами разных концентраций детергента, по сравнению со спектрами нативного биоматериала, предположительно указывает на некоторое снижение содержания GAG, что нам удалось подтвердить количественно.

Содержание сульфатированных и несulfатированных GAG было проанализировано колориметрическим методом. Статистически значимого снижения содержания сульфатированных GAG при обработке раствором SDS в концентрации 0,01% выявлено не было ($p = 0,07$), но снижение было значимым при обработке 0,05% раствором SDS ($p = 0,013$) (рис. 5). Выявлено статистически значимое снижение концентрации несulfатированных GAG при обработке растворами 0,01% SDS ($p = 0,049$) и 0,05% ($p = 0,009$). Однако содержание несulfатированных GAG при обработке раствором SDS в концентрации 0,01% оказалось статистически значимо выше ($p = 0,003$), чем при обработке раствором SDS в концентрации 0,05% (рис. 6).

Рельеф поверхностей и структуру полученного продукта исследовали с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (рис. 7).

Различий в структуре волокон, числе и размерах пор матриц, изготовленных разными концентрациями детергента, выявить не удалось. Лиофилизированный матрикс обладает гетерогенной пористостью. Размеры пор варьировали от 50 мкм до 800 мкм, что выявило микро- и макропористость материала. Поры диаметром от 20 до 125 мкм обеспечивают оптимальные условия для миграции в матрикс клеток и их последующей адгезии и дифференцировки, тогда как поры диаметром более 140 мкм важны для стимуляции ангиогенеза, образования структурированных тканей и диффузии внеклеточной жидкости [28, 29].

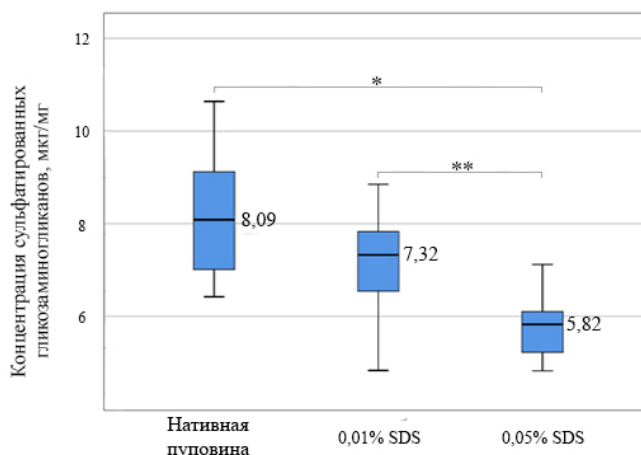


Рисунок 5. Количество сульфатированных гликозаминогликанов в образцах нативной пуповины и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% и 0,05%, различия статистически значимы: * — $p = 0,013$, ** — $p = 0,043$.

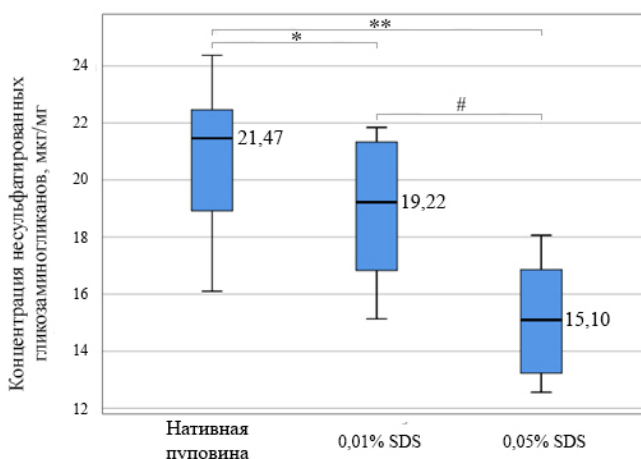


Рисунок 6. Количество несulfатированных гликозаминогликанов в образцах нативной пуповины и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% и 0,05%, различия статистически значимы: * — $p = 0,049$, ** — $p = 0,009$, # — $p = 0,003$.

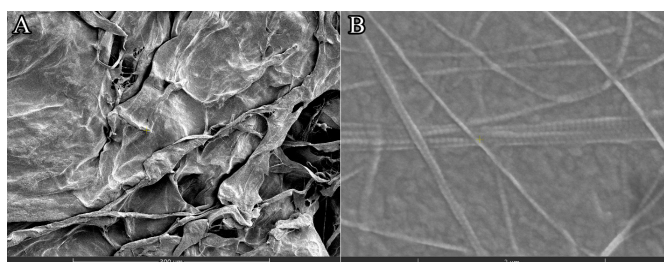


Рисунок 7. СЭМ-изображения поверхности децеллюляризованного продукта, полученного при обработке раствором SDS в концентрации 0,01% (A). При большом увеличении видны коллагеновые фибриллы с ярко выраженной нативной структурой (B).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заживление ран представляет собой сложный динамический и строго регулируемый биологический процесс, в котором принимают активное участие различные типы клеток, а также растворимые и нерастворимые компоненты, составляющие ВКМ [30-32]. Протеолиз ВКМ в ответ на сигналы от микроокружения приводит к локальному высвобождению различных факторов роста, иммобилизованных и изолированных внутри протеогликанов ВКМ и белковой сети, включая фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), и тем самым модулируя процесс заживления ран. Кроме того, белки ВКМ являются ключевыми компонентами в формировании ниши для стволовых клеток [31]. Активное участие во всех фазах заживления ран также принимают GAG, способные связываться с различными факторами роста и цитокинами, увеличивая их локальную концентрацию и регулируя активность [20, 32, 33]. Например, сульфатированные GAG хондроитин- и дерматансульфат могут регулировать активность FGF и стимулировать выработку оксида азота, что, в свою очередь, может модулировать ангиогенез, тогда как гепарансульфат может стимулировать высвобождение интерлейкина-1 (IL-1), IL-6, простагландина E2 и TGF- β и способствовать модуляции их проангиогенных эффектов в тканях [33, 34]. Несульфатированный GAG гиалуроновая кислота принимает активное участие во многих процессах заживления ран и регенерации тканей. Ее биологическая активность и функции зависят от молекулярной массы [32]. Известно, что кожные раны плодов млекопитающих на ранних сроках гестации заживают без признаков рубцевания и с полным восстановлением нормальной архитектуры кожи, что связано с высокими общими уровнями гиалуроновой кислоты [34]. Сохранение состава и соотношений основных структур-

ных и функциональных компонентов естественного ВКМ, образование и высвобождение биологически активных веществ в процессе его биodeградации в зоне имплантации позволяет использовать такой материал в качестве самостоятельного бесклеточного продукта.

Разрабатываемая нами технология обработки пуповины человека основана на использовании детергентного метода децеллюляризации с применением растворов SDS различных концентраций. Предложенные нами алгоритмы просты в использовании, так как не предусматривают многоступенчатой обработки и позволяют получить биосовместимый материал с минимальным количеством клеток. При этом применение наименьшей концентрации SDS позволило сохранить важные с точки зрения их регенеративного потенциала GAG в полученном продукте при существенно меньшей остаточной концентрации детергента. Также ранее в нашей лаборатории в бесклеточном продукте из пуповины человека, изготовленном с использованием 0,05% раствора SDS, было иммуногистохимически выявлено присутствие коллагена IV типа и ламинина, которые особенно важны для процессов адгезии клеток и эпителизации раны [28].

Таким образом, изготовленный из природного биоматериала гомологичного происхождения бесклеточный продукт является потенциально неиммуногенным и нетоксичным, обладает гетерогенной пористостью и сохраняет присущие пуповине основные структурные и функциональные компоненты, важные для процессов регенерации и заживления ран.

Дальнейшие этапы исследования будут посвящены комплексной оценке состава бесклеточного продукта из пуповины человека, а также изучению биосовместимости и биodeградации при имплантации *in vivo*, тканевой реакции на имплантацию и регенерации поврежденных тканевых структур в участке имплантации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Decellularized tissues for wound healing: towards closing the gap between scaffold design and effective extracellular matrix remodeling / V.A. Solarte David [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2022. – Vol. 10. – P. 821852. doi: 10.3389/fbioe.2022.821852
- [2] Regenerative and antibacterial properties of acellular fish skin grafts and human amnion/chorion membrane: implications for tissue preservation in combat casualty care / S. Magnusson [et al.] // *Mil. Med.* – 2017. – Vol. 182, №S1. – P. 383-388. doi: 10.7205/MILMED-D-16-00142
- [3] Beiki B. Fabrication of a three dimensional spongy scaffold using human Wharton's jelly derived extra cellular matrix for wound healing / B. Beiki, B. Zeynali, E. Seyedjafari // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* – 2017. – Vol. 78. – P. 627-638. doi: 10.1016/j.msec.2017.04.074
- [4] Decellularized extracellular matrices for tissue engineering applications / H. Elmashhady [et al.] // *Electrospinning.* – 2017. – Vol. 1, №1. – P. 87-99. doi: 10.1515/esp-2017-0005
- [5] Cesur N.P. Decellularization of tissues and organs / N.P. Cesur, V. Yalman, N. Laçın Türkoğlu // *Cumhuriyet Medical Journal.* – 2020. – Vol. 42, № 2. – P. 192-197. doi: 10.7197/cmj.vi.609592
- [6] Extracellular matrix scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine / S. Yi, F. Ding, L. Gong, X. Gu // *Current stem cell research & therapy.* – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 233-246. doi: 10.2174/1574888X11666160905092513
- [7] Decellularized extracellular matrix for tissue engineering (review) / E.V. Isaeva [et al.] // *Sovremennye tehnologii v medicine.* – 2022. – Vol. 14, №3. – P. 57. doi: 10.17691/stm2022.14.3.07
- [8] Bandzerewicz A. Into the tissues: extracellular matrix and its artificial substitutes: cell signalling mechanisms / A. Bandzerewicz, A. Gadomska-Gajadur // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, №5. – P. 914. doi: 10.3390/cells11050914

- [9] A guide to the composition and functions of the extracellular matrix / N.K. Karamanos [et al.] // The FEBS journal. – 2021. – Vol. 288, №24. – P. 6850-6912. doi: 10.1111/febs.15776
- [10] Main and minor types of collagens in the articular cartilage: the role of collagens in repair tissue evaluation in chondral defects / L. Alcaide-Ruggiero // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, №24. – P. 13329. doi: 10.3390/ijms222413329
- [11] Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности / О.Б. Борзых [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, №4. – С. 443-450. doi: 10.14300/mnnc.2021.16108
- [12] Collagen Scaffolds Treated by Hydrogen Peroxide for Cell Cultivation / Y. Nashchekina [et al.] // Polymers. – 2021. – Vol. 13, №23. – P. 4134. doi: 10.3390/polym13234134
- [13] Walimbe T. Best of both hydrogel worlds: harnessing bioactivity and tunability by incorporating glycosaminoglycans in collagen hydrogels / T. Walimbe, A. Panitch // Bioengineering. – 2020. – Vol. 7, №4. – P. 156. doi: 10.3390/bioengineering7040156
- [14] Laminins in cellular differentiation / L. Yap [et al.] // Trends in cell biology. – 2019. – Vol. 29, №12. – P. 987-1000. doi: 10.1016/j.tcb.2019.10.001
- [15] Hohenester E. Structural biology of laminins // Essays in biochemistry. – 2019. – Vol. 63, №3. – P. 285-295. doi: 10.1042/EBC20180075
- [16] Evaluation of the efficacy of an elastin-inducing composition containing amino acids, copper, and hyaluronic acid: results of an open single-center clinical trial study / M.-S. Kim [et al.] // Cosmetics. – 2022. – Vol. 9, №3. – P. 51. doi: 10.3390/cosmetics9030051
- [17] A glance on the role of fibronectin in controlling cell response at biomaterial interface / L. Parisi [et al.] // Jpn. Dent. Sci. Rev. – 2020. – Vol. 56, №1. – P. 50-55. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.11.002.
- [18] Dalton C.J. Fibronectin: molecular structure, fibrillar structure and mechanochemical signaling / C.J. Dalton, C.A. Lemmon // Cells. – 2021. – Vol. 10, №9. – P. 2443. doi: 10.3390/cells10092443
- [19] Badylak S.F. Decellularized allogeneic and xenogeneic tissue as a bioscaffold for regenerative medicine: factors that influence the host response // Ann. Biomed. Eng. – 2014. – Vol. 42. – P. 1517-1527. doi: 10.1007/s10439-013-0963-7
- [20] Extracellular matrix hydrogel derived from human umbilical cord as a scaffold for neural tissue repair and its comparison with extracellular matrix from porcine tissues / Z. Kočí [et al.] // Tissue Eng. Part C Methods. – 2017. – Vol. 23, №6. – P. 333-345. doi: 10.1089/ten.TEC.2017.0089
- [21] Extracellular matrix from decellularized Wharton's jelly improves the behavior of cells from degenerated intervertebral disc / L. Penolazzi [et al.] // Front. Bioeng. Biotechnol. – 2020. – Vol. 8. – P. 262. doi: 10.3389/fbioe.2020.00262
- [22] Decellularized Wharton's jelly extracellular matrix as a promising scaffold for promoting hepatic differentiation of human induced pluripotent stem cells / M. Kehtari [et al.] // J. Cell. Biochem. – 2019. – Vol. 120, №4. – P. 6683-6697. doi: 10.1002/jcb.27965
- [23] A silk fibroin/decellularized extract of Wharton's jelly hydrogel intended for cartilage tissue engineering / A. Basiri [et al.] // Prog. Biomater. – 2019. – Vol. 8, №1. – P. 31-42. doi: 10.1007/s40204-019-0108-7
- [24] Decellularization of Wharton's jelly increases its bioactivity and antibacterial properties / M. Dubus [et al.] // Front. Bioeng. Biotechnol. – 2022. – Vol. 10. – P. 828424. doi: 10.3389/fbioe.2022.828424
- [25] Crapo P.M. An overview of tissue and whole organ decellularization processes / P.M. Crapo, T.W. Gilbert, S.F. Badylak // Biomaterials. – 2011. – Vol. 32, №12. – P. 3233-3243. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
- [26] Detection of the residual concentration of sodium dodecyl sulfate in the decellularized whole rabbit kidney extracellular matrix / F. Ghorbani [et al.] // Cell Tissue Bank. – 2022. – Vol. 23, №1. – P. 119-128. doi: 10.1007/s10561-021-09921-z
- [27] Residual detergent detection method for nondestructive cytocompatibility evaluation of decellularized whole lung scaffolds / B. Zvarova [et al.] // Tissue Eng Part C Methods. – 2016. – Vol. 22. – P. 418-428. doi: 10.1089/ten.tec.2015.0439
- [28] Сохранность важнейших структурных компонентов пуповины человека после децеллюляризации как этапа изготовления высокорегенеративного раневого покрытия / А.А. Кондратенко [и др.] // Биотехнология. – 2021. – Т. 37, №5. – С. 61-65. doi: 10.21519/0234-2758-2021-37-5-61-65
- [29] Translational research for orthopedic bone graft development / M.J.C. Vilela [et al.] // Materials (Basel). – 2021. – Vol. 14, №15. – P. 4130. doi: 10.3390/ma14154130
- [30] Rousselle P. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization / P. Rousselle, M. Montmasson, C. Garnier // Matrix Biol. – 2019. – Vol. 75-76. – P. 12-26. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.002.
- [31] Xue M. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring / M. Xue, C.J. Jackson // Adv. Wound Care (New Rochelle). – 2015. – Vol. 4, №3. – P. 119-136. doi: 10.1089/wound.2013.0485
- [32] Melrose J. Glycosaminoglycans in wound healing // Bone Tissue Regen. Insights. – 2016. – Vol. 7. – P. 29-50. doi: 10.4137/BTRI.S38670
- [33] Glycosaminoglycan-based biomaterials for growth factor and cytokine delivery: making the right choices / D. Hachim [et al.] // J. Control. Release. – 2019. – Vol. 313. – P. 131-147. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.10.018
- [34] Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in wound healing and fibrosis / S. Ghatak [et al.] // Int. J. Cell Biol. – 2015. – Vol. 2015. – P. 834893. doi: 10.1155/2015/834893



Кукес Илья Владимирович, спикер

Плацентарная терапия как способ коррекции метаболических изменений на фоне воспалительных процессов

Руководитель научно-клинического отдела Международной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов, к.м.н.; лауреат гранта Президента РФ

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России

Плацентотерапия и оценка эффективности безопасности данного метода лечения пациентов — одно из направлений в медицине, которое появилось в нашей стране благодаря советскому учёному В. П. Филатову.

Японские ученые провели разработки, основанные на трудах В. П. Филатова. Результатом их деятельности стало создание в 1960-х гг. препарата Laennec на основе гидролизата плаценты. Сегодня этот препарат имеет прекрасную технологию качества очистки и поддержания необходимого состава действующих веществ, обеспечивающих высокую эффективность лечения различных заболеваний в травматологии, инфекционной медицине, дерматологии (в частности, в лечении заболеваний, связанных с герпесвирусной инфекцией), в гастроэнтерологии.

Напомню: воспаление — это процесс, в который включается большое количество иммунных клеток. Поэтому необходимо, чтобы субпопуляции иммунных клеток были не только восстановлены, но и переключены на противовоспалительные процессы. Поэтому большое значение в лечении имеет использование препаратов, которые специфическим образом способны корректировать сам воспалительный процесс.

Отдельного внимания заслуживает клиническая метаболика — новая прикладная наука, помогающая оценивать биохимические показатели несравнимо более эффективно, чем привычная лаборатория. Это направление перспективно для многих направлений в медицине и в течение 2-3 лет получит бурное развитие.

Перспективы новых медицинских направлений и технологий, разумеется, напрямую связаны с важнейшей задачей: после получения результатов анализов и оценки состояния пациента необходимо иметь комплексные препараты, которые позволят осуществить пост-воспалительную реабилитацию пациента. При назначении конкретного лекарственного препарата у врача должно быть четкое понимание: да, именно этот препарат корректирует выявленные у пациента нарушения. Уверен, именно поэтому плацентарная терапия будет развиваться и дальше.

Один из характерных примеров ее эффективного применения — лечение алкогольной жировой болезни печени. К сожалению, заболевание латентно — оно поздно манифестируется. Следовательно, если у пациента есть какие-либо признаки данного заболевания, необходимо провести скрининг и при подтверждении назначить эффективную терапию. Роль препарата в острой фазе воспаления — это максимально быстрый выход из воспаления, разрешение воспаления. Задача-максимум — не дать коморбидному состоянию в дальнейшем манифестироваться, т. е. затормозить патологический процесс. Разумеется, при этом важны контроль и регуляция. В том числе, с помощью медиаторов, входящих в состав препарата. Современный уровень развития плацентарной терапии делает ее одним из наиболее перспективных и высокоэффективных способов коррекции метаболических изменений на фоне воспалительных процессов.



Громова Ольга Алексеевна, спикер

Возможности Iaенпес-терапии в метаболической детоксикации организма

Научный руководитель Института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, д.м.н., профессор

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук

Гиперкалорийная диета с избытком простых сахаров и насыщенных жиров, характерная для современного массового питания, бесконтрольное употребление лекарств, самолечение стимулируют развитие метаболических нарушений, приводящих к дисметаболической катастрофе, которая запускает ранний старт заболеваний печени, почек, сердца и раннее старение. Сочетание гипергликемии, гиперлипидемии, гиподинамии, экотоксикантов и хронического воспаления приводит к развитию инсулинорезистентности, ожирения, метаболического синдрома, формированию стеатогепатоза.

Неалкогольный стеатогепатоз, или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ассоциирован с метаболическим синдромом, включающим висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и артериальную гипертензию [1]. Распространенность НАЖБП оценивается в 25% среди всего населения Земли. НАЖБП — прогрессирующее заболевание, приводящее к различным осложнениям (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) и увеличению смертности. В 2019 г. предполагаемые прямые медицинские расходы на лечение НАЖБП только в США превышали \$ 100 млрд в год [2].

Применение гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) — одно из важнейших направлений фармакотерапии болезней печени. Результаты работ по плацентарной терапии, полученные научной школой В. П. Филатова, легли в основу нового направления фармакологии, связанного с изучением и применением стандартизированных ГПЧ в терапии заболеваний печени, атопического дерматита, вирусных инфекций (вирусного гепатита, герпеса, COVID-19), болезней перегрузки железом и синдрома хронической усталости [3].

Препарат Laennep, получаемый из гидролизата плаценты человека путём ферментации, ультрафильтрации, других высокотехнологических процессов [4], показан к применению у пациентов с НАЖБП. Laennep оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, уменьшает проявления инсулинорезистентности, фиброза, способствует улучшению показателей липидного обмена и нормализации функции печени [5]. Применение ГПЧ Laennep у пациентов с НАЖБП (n=43, 18-60 лет, 53% женщин) приводило к купированию тяжести в правом подреберье, вздутия

живота, проявлений геморрагического синдрома у всех участников. По данным фибромакс-теста, на фоне терапии ГПЧ Laennep отмечена положительная динамика регрессии фиброза печени [6].

ГПЧ отличаются выраженным гепатопротекторным действием, но молекулярные механизмы детоксикации печени недостаточно изучены. Сложный состав ГПЧ требует стандартизации по различным компонентам — пептидам, аминокислотам, жирным кислотам, микроэлементам и др. Расшифровка молекулярных механизмов гепатопротекторного действия ГПЧ становится возможной в контексте постгеномной фармакологии.

Исследования пептидного состава ГПЧ, проводимые методами современной протеомики, позволили предложить комплекс молекулярных механизмов воздействия ГПЧ для лечения жировой перегрузки печени и детоксикации. Было показано, что найденные в составе ГПЧ Laennep пептиды фактора роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобного фактора роста ИФР-1, пептиды ингибиторы NF- κ B, MAPKAPK2, GSK3 β , BTK-тирозинкиназы, каспазы-3 способствуют патогенетической терапии метаболического синдрома посредством устранения инсулинорезистентности, дислипидемии, хронического воспаления и жировой инфильтрации печени [7].

В наших работах впервые получены и проанализированы данные о составе Laennep путем масс-спектрометрического de novo секвенирования пептидов в его составе. Биоинформационный анализ последовательностей пептидов позволил сформулировать ранее неизвестные молекулярные механизмы гепатопротекторного действия ГПЧ Laennep. В результате масс-спектрометрического de novo секвенирования и биоинформационного анализа пептидов в составе препарата ГПЧ Laennep было найдено 27 пептидов, которые:

- 1) поддерживают инозитолфосфат-зависимые сигнальные пути гепатоцитов;
- 2) активируют таргетные белки RARA, AMPK;
- 3) ингибируют таргетные белки Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4. Проявляя противовоспалительные, антифибротические, вазодилаторные, антиатеросклеротические и антидиабетические свойства, эти пептиды вносят существенный вклад в гепатодезинтоксикационные свойства Laennep.

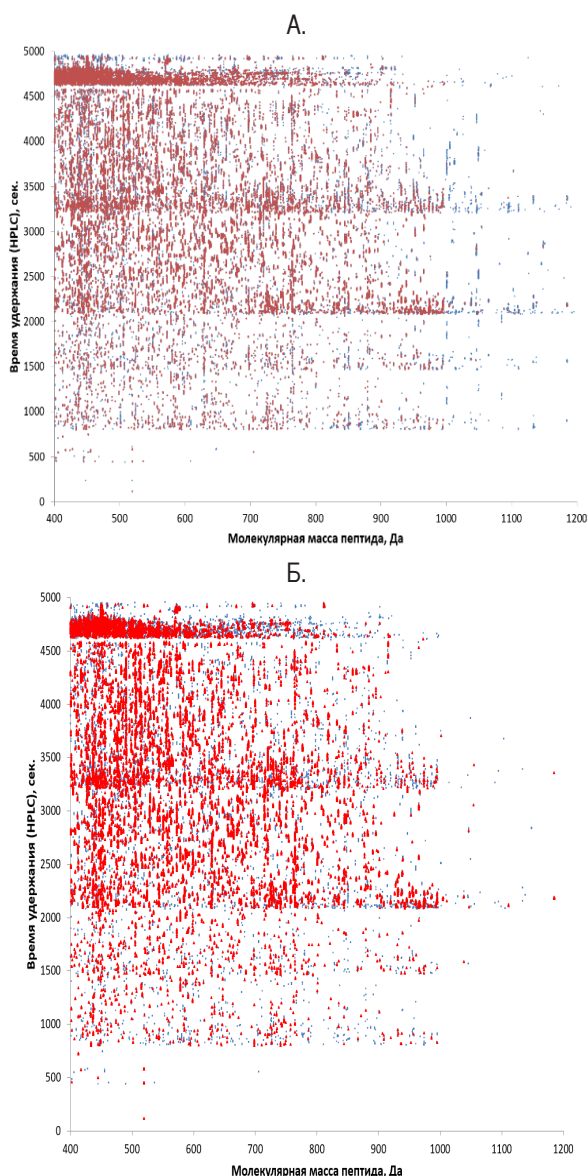


Рисунок 1. Результаты протеомных экспериментов:

А. Отклики в координатах «молекулярная масса – время удержания» для 20 протеомных экспериментов. Красным отмечены отклики, которые были расшифрованы в результате de novo секвенирования (48607 откликов).

Б. Идентифицированные пептиды. Красным отмечены отклики, соответствующие 55434 пептидам, которые встречались более чем в одном образце ГПЧ.

Для 12 образцов ГПЧ Лаеннес было проведено 20 протеомных экспериментов, в результате которых найдено 95290 откликов в координатах «молекулярная масса — хроматографическое время удержания». При проведении de novo секвенирования были идентифицированы последовательности 293452 возможных пептидов, соответствующие 48607 из 95290 откликов (рис. 1А). При этом 55434 из 293452 последовательностей пептидов идентифицированы для более чем одного образца ГПЧ (рис. 1Б).

Таким образом, анализ масс-спектрометрических данных позволил идентифицировать 55434 последовательностей пептидов, которые встречались в нескольких образцах ГПЧ. В результате биоинформационного анализа 55434 пептидов было выявлено 27 пептидов протяженностью от 4 до 8 аминокислот, которые вносят существенный вклад в гепатопротекторные свойства ГПЧ (табл. 1).

Перечисленные пептиды поддерживают инозитолфосфат-зависимые сигнальные пути гепатоцитов, активируют таргетные белки RARA, AMPK и ингибируют таргетные белки Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4. Эти пептиды проявляют противовоспалительные, антифибротические, вазодилаторные, антиатеросклеротические и антидиабетические свойства ГПЧ, которые важны для лечения заболеваний печени (в частности, НАЖБП).

Таблица 1. Таргетные белки, на которые воздействуют гепатопротекторные пептиды Лаеннес. Пептиды сгруппированы по их биологическим функциям.

Ген	Белок	Функция белка
NOTCH1	Белок, ассоциированный с транслокацией	Деление, дифференцировка, апоптоз гепатоцитов, тяжесть НАЖБП
RARA	Рецептор ретиноидов альфа	Дифференцировка и энергетический обмен гепатоцитов, терапия НАЖБП
AMPK	Альфа-2 5'-AMP-активируемая протеинкиназа	Активация энергопродуцирующих путей, снижение воспаления и фиброза печени
CDK1	Циклинзависимая киназа CDK1	Контроль цикла клеточного деления, воспаление, фиброз печени
CLK2	Протеинкиназа CLK2	Сплайсинг мРНК, синтез глюкозы в печени, подавление окисления жирных кислот
GSK3A	Киназа-3 альфа гликогенсинтазы	Гормональный контроль гомеостаза глюкозы, резистентность к инсулину, стеатогепатоз, биогенез митохондрий
PAK1	Серин/треонин р21-активируемая киназа -протеинкиназа PAK1	Регуляция секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы, выработка коллагена при фиброзе печени

В Лаеннес идентифицированы пептиды-активаторы ретиноидных сигналов, осущетвляющих гепатопротекцию при алкогольной и жировой интоксикации, а также пептид-активатор AMP, регулирующий чувствительность к инсулину и противовоспалительное действие. Активация пептидом Лаеннес AMPK приводит к купированию синтеза ИЛ10, снижает воспалительную реакцию в печени, тормозит фибротические изменения ткани печени. Пептиды-ингибиторы CLK2, установленные в Лаеннес, улучшают переработку жиров. Протеинкиназа CLK2 (ген CLK2) регулирует сплайсинг мРНК, глюконеогенез и синтез глюкозы в печени. Пептиды-ингибиторы GSK-3 в Лаеннес осуществляют

цитопротекцию, активируют митохондрии, оптимизируют каскад окисления жиров. Альфа киназа-3 гликогенсинтазы (GSK-3 α , ген GSK3A) — негативный регулятор гормонального контроля гомеостаза глюкозы, передачи сигналов по каскаду Wnt. Ингибирование GSK-3 α снижает резистентность к инсулину в модели диабета у мышей, вызванного жирной диетой: скорость клиренса глюкозы из плазмы крови увеличивалась на 60% по сравнению с плацебо [10]. В частности, ингибиторы GSK-3 α уменьшают стеатогепатоз за счет модуляции митохондриальной функции (активация экспрессии белков NDUFB8 и NDUFB9 митохондриального комплекса I), увеличивают скорость потребления кислорода клетками печени и окисление жирных кислот гепатоцитами за счёт усиления экспрессии транскрипционных факторов PGC-1 α , TFAM и NRF1, участвующих в биогенезе митохондрий [11].

Накопление избыточного жира в тканях печени, избыточная калорийность, алкоголь, лекарственная полипрагмазия и неполноценность потребляемой пищи — серьезный вызов

для лечебной тактики ведения пациентов с НАЖБ. Поэтому детоксикация печени возможна немедикаментозными методами — увеличением двигательной активности, уменьшением калорийности диеты и улучшением макро- и микронутриентного состава пищи. В комплексной терапии ожирения применяются гепатопротекторы, антиоксиданты, противовоспалительные, сахароснижающие и другие средства. Нами в результате биоинформационного анализа выявлено 27 пептидов протяженностью 4-8 аминокислот, которые могут вносить вклад в гепатопротекторные и детоксикационные свойства Лаеннек.

Эти пептиды поддерживают инозитолфосфат-зависимые сигнальные пути гепатоцитов, активируют таргетные белки RARA, AMPK, ингибируют таргетные белки Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4. В результате проявляются противовоспалительные, антифибротические, вазодилаторные, антиатеросклеротические и антидиабетические свойства ГПЧ, которые важны, в частности, для лечения НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. JAMA. 2020 Mar 24;323(12):1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298. PMID: 32207804.
- [2] Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. NutrClinPract. 2020 Feb;35(1):72-84. doi: 10.1002/ncp.10449. PMID: 31840865.
- [3] Громова О. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Максимов В. А. Гидролизаты плаценты человека: от В. П. Филатова до наших дней. Терапевтический архив. 2022;94(3). DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201408 [Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maksimov V. A. Human placenta hydrolysates: from V. P. Filatov to the present day. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3). DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201408.
- [4] Максимов В. А., Минушкин О. Н. Рекомендации по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2016, 136(12), 75–77. Maksimov V. A., Minushkin O. N. Recommendations for the use of human placenta hydrolysate in liver diseases Experimental and clinical gastroenterology. 2016. — Vol. 136 (12). — P. 75–77.
- [5] Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Джадхав С. Н. Современное представление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — № 12 (148). — С. 98–109. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Jadhav S. N. The contemporary understanding of liver fibrosis and approaches to treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Eksp Klin Gastroenterol. 2017; (12): 98–109.
- [6] Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 29–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Dzhadhav S. N., Sitkin S. I., Seliverstov P. V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;165(5): 29–41. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41
- [7] О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. Ф. Згода, И. К. Томилова. Молекулярные механизмы действия препарата Лаеннек против формирования метаболического синдрома и ожирения. Терапия, 2017, 5(15):73-83.
- [8] Громова О. А., Торшин И. Ю., Максимов В. А., Чучалин А. Г., Згода В. Г., Тихонова О. В. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 413-425 <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.070>
- [9] Торшин И. Ю., Громова О. А., Диброва Е. А. и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его противовирусные эффекты в лечении atopического дерматита герпетической инфекции. Российский аллергологический журнал. 2018; 15 (1–1): 82–90. DOI: 10.36691/rja191 [Torshin I. Yu., Gromova O. A., Dibrova E. A. et al. [Peptides in the composition of the drug Laennec, potentiating its antiviral effects in the treatment of atopic dermatitis of herpes infection]. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2018; 15 (1–1): 82–90. DOI: 10.36691/rja191 (in Russian).]
- [10] Rao R, Hao CM, Redha R, Wasserman DH, McGuinness OP, Breyer MD. Glycogen synthase kinase 3 inhibition improves insulin-stimulated glucose metabolism but not hypertension in high-fat-fed C57BL/6J mice. Diabetologia. 2007 Feb;50(2):452-60. doi: 10.1007/s00125-006-0552-5. Epub 2006 Dec 7. PMID: 17151860.
- [11] Li Y, Lin Y, Han X, Li W, Yan W, Ma Y, Lu X, Huang X, Bai R, Zhang H. GSK3 inhibitor ameliorates steatosis through the modulation of mitochondrial dysfunction in hepatocytes of obese patients. iScience. 2021 Feb 6;24(3):102149. doi: 10.1016/j.isci.2021.102149. PMID: 33665568

Круглый стол «МОЛОДАЯ НАУКА — РЕГИОНАМ РОССИИ»

Конкурс «Всероссийская научная школа „МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ“» стал площадкой-акселератором в 2022 г. Организаторы конкурса собрали 176 инновационных стартапов и исследовательских работ в здравоохранении из 206 медицинских образовательных и исследовательских институтов РФ. Все работы пройдут высокую экспертную оценку. Важной задачей конкурса стала возможность реализации идей, их внедрение в здравоохранение. Вопросы необходимости реализации таких проектов, запроса подобных инноваций на местах, обратная связь с медицинскими сообществами из регионов и местными органами исполнительной власти стали предметом обсуждения данного круглого стола.





УЧАСТНИКИ

Святенко Инна Юрьевна — председатель Комитета по социальной политике Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации

Астахова Марина Викторовна — руководитель аппарата Комитета по социальной политике Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации

Смирнов Александр Юрьевич — генеральный директор Ассоциации организаций оборонно-промышленного комплекса — производителей медицинских изделий и оборудования (АПМИ-ОПК), руководитель комиссии по вопросам обращения медицинских изделий Общественного совета при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения

Боровкова Наталья Валерьевна — заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, д. м. н.

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна — заведующая отделом биомедицинских технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Марков Павел Александрович — старший научный сотрудник технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Еремин Петр Серафимович — заведующий лабораторией клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Гребень Анастасия Игоревна — младший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Калюжная-Земляная Лидия Ивановна — доцент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» МЗ РФ, д. м. н.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова
- Комитет по социальной политике Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации
- Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

ПЕРСПЕКТИВЫ

- Создание условий для творческой и профессиональной самореализации молодых ученых в медицине и здравоохранении
- Молодая наука — здравоохранению региона. Кейсы с практическим вкладом молодых ученых и научных команд в здравоохранение регионов и KPI таких проектов
- Опыт в развитии: практические рекомендации и предложения, появившиеся благодаря полученному опыту. Возможность масштабирования успешных проектов
- Нормативно-правовая база поддержки молодых ученых, работающих в сфере медицины и здравоохранения

МОДЕРАТОР

Аксенова Елена Ивановна — директор ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», член-корреспондент Академии военных наук РФ, д. э. н., профессор



Товпеко Дмитрий Викторович — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной терапии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) НИЦ ВМА им. С. М. Кирова

Кондратенко Альбина Александровна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (тканевой инженерии) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) НИЦ ВМА им. С. М. Кирова

Юзбекова Аида Артуровна — студентка 4 курса лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета

Глухова Иулиания Вячеславовна — студентка 3 курса педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского

Киясов Иван Андреевич — главный врач Научно-клинического центра Казанского федерального университета, к. м. н., доцент; победитель Конкурса «Всероссийская научная школа „МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ“»

Курбанова Равза Шахбановна — студентка 4 курса лечебного факультета Дагестанского государственного медицинского университета; победитель Конкурса «Всероссийская научная школа „МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ“»



Круглый стол «МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ КАК ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ФАКТОР»

Решение проблем улучшения и стабилизации демографической ситуации в России стало одним из наиболее приоритетных направлений государственной политики. Мужское здоровье — важнейшая составляющая здоровья нации и ее демографических перспектив. Поэтому сегодня к проблемам сохранения мужского здоровья должно быть приковано самое пристальное внимание не только профессионального медицинского сообщества, но и государственных, образовательных, общественных организаций.

Совместные усилия должны быть направлены на разработку и реализацию эффективных стратегических программ, посвященных здоровому образу жизни мужчин, — их физической активности, сохранению стабильного психоэмоционального статуса, экологии питания, — и многих других компонентов, определяющих репродуктивный потенциал.

Выработка таких решений, обеспечивающих эффективное социально-демографическое развитие, в конечном итоге, положительно повлияет и на показатели социально-экономического роста в стране.



УЧАСТНИКИ

Круглый Владимир Игоревич — член Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, к. м. н.

Павлов Андрей Юрьевич — заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, председатель Межрегиональной общественной организации детских урологов-андрологов Российского общества урологов, д. м. н.

Божедомов Владимир Александрович — профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, руководитель клиники «Мужское здоровье» МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, д. м. н.

Гвасалия Бадри Роинович — профессор кафедры урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, ведущий эксперт по реконструктивной урологии и медицине мужского здоровья Европейского медицинского центра, д. м. н.

Габбасова Ляля Адыгамовна — заместитель директора МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, заведующая отделом научных программ и инновационных технологий, д. м. н.

Дроздова Любовь Юрьевна — заведующая лабораторией поликлинической терапии ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по медицинской профилактике, к. м. н.

Орлова Яна Артуровна — заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, заведующий кафедрой терапии ФФМ МГУ им. М. В. Ломоносова, д. м. н.

Миронов Михаил Анатольевич — член правления Российского общества урологов, председатель областного научного общества урологов Пензенской области, к. м. н.

Абоян Игорь Артёмович — профессор кафедры урологии Ростовского государственного медицинского университета, главный врач МБУЗ КДЦ «Здоровье» (г. Ростов-на-Дону), д. м. н.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова
- Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова
- Комиссия Научного совета по качественному долголетию мужского населения при Отделении медицинских наук РАН
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

ПЕРСПЕКТИВЫ

- Создание профилактической среды в области репродуктивного мужского здоровья при условии ответственности человека за свое здоровье
- Государственная поддержка ответственного репродуктивного поведения
- Популяризация мужского здоровья в качестве неотъемлемого фактора репродуктивного здоровья, в улучшении репродуктивного потенциала семьи и снижении репродуктивных потерь населения

МОДЕРАТОРЫ

Камалов Армаис Альбертович — директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М. В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, академик РАН



Круглый стол «НАУКА — МЕДИЦИНЕ. ДВИЖЕНИЕ НА ОПЕРЕЖЕНИЕ»

Современное научное общество нуждается в специалистах, способных получать новые знания и пополнять золотой фонд систематизации методов, гипотез и идей. Именно такие ученые способны на новые открытия, изобретения, оригинальные решения наиболее актуальных задач.

Формирование компетенций в области научно-исследовательской деятельности, мотивация и определение траекторий развития тех, кто уже завтра займется исследованиями и инновациями, становятся основными трендами дискуссий. Овладение методологией и методикой научного исследования, приобретение опыта самостоятельной научной работы, самоорганизация — вот основной перечень направлений, которому уделяется особое внимание в процессе профессионального обучения медицинских специалистов.





УЧАСТНИКИ

Габбасова Ляля Адыгамовна — заместитель директора МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, заведующая отделом научных программ и инновационных технологий, д. м. н.

Волель Беатриса Альбертовна — директор Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, д. м. н., профессор

Панченко Алла Александровна — руководитель партнёрских программ Центра промышленных технологий и предпринимательства ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, к. и. н.

Авдышев Владислав Давидович — председатель Студенческого научного общества им. Н. И. Пирогова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Морозов Андрей Олегович — старший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, к. м. н.

Морозова Ольга Леонидовна — руководитель Центра научной карьеры ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, профессор

Стригунов Андрей Алексеевич — аспирант кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, научный сотрудник отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, врач-уролог

Вайпан Даниил Викторович — ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, научный сотрудник отдела внутренних болезней МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова

Сорокина Анна Григорьевна — научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова

Потапенко Антон Валерьевич — научный сотрудник отдела внутренних болезней МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, к. м. н.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова
- Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
- Медицинский научно-образовательный МГУ им. М. В. Ломоносова
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

ПЕРСПЕКТИВЫ

- Смена традиционной модели формирования научных компетенций в пользу новых инновационных подходов
- Участие обучающихся в прикладных проектах как части образовательной программы
- Формирование у обучающихся дополнительных необходимых компетенций — опыта коммуникации и презентации, проектного менеджмента, фандрайзинга в научной сфере, менеджмента в научной деятельности

МОДЕРАТОРЫ

Демура Татьяна Александровна — директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, руководитель Студенческого научного общества имени Н. И. Пирогова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, д. м. н., доцент

Мацкеплишвили Симон Теймуразович — заместитель директора МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова по научной работе, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН



Форсайт-сессия «Вы нужны России. Наставничество и трудоустройство молодых медицинских специалистов»

Сегодня как никогда актуальна необходимость разработки специальной системы наставничества в медицине и медицинской науке, обусловленная как спецификой самой сферы здравоохранения, так и особенностями развития современного молодого поколения.

Множественность форм коммуникации и ее поверхностный характер, огромные объемы информации приводят к утрате у молодых специалистов смысловых ориентиров и вызывают «раздёрганность сознания».





ПРОБЛЕМАТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ

- Необходимость выработки нового подхода к работе с молодыми специалистами и учеными, обусловленного спецификой поколенческой общности, в том числе, в процессе обучения и последующей трудовой деятельности
- Оценка внешних и внутренних барьеров в реализации института наставничества в медицине.
- Методы наставничества для адаптации и закрепления молодых медицинских кадров в медицинских учреждениях
- Роль наставничества в передаче опыта в деонтологии и медицинской этике
- Успешные кейсы наставничества в здравоохранении

Результатом наставничества в медицине должно стать профессиональное становление и развитие молодых специалистов, их эффективная адаптация и выстраивание индивидуальной карьерной стратегии.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В. П. Филатова
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»
- Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы
- Национальная ассоциация управленцев сферы здравоохранения

МОДЕРАТОРЫ

Аксенова Елена Ивановна — директор ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», член-корреспондент Академии военных наук РФ, д. э. н., профессор

Муслимов Муслим Ильясович — председатель комитета Общероссийской общественной организации «Деловая Россия» по медицинским услугам, председатель Национальной ассоциации управленцев сферы здравоохранения, к. м. н.

УЧАСТНИКИ

Надарейшвили Георгий Гивиевич — директор Федерального центра поддержки добровольчества и наставничества в сфере охраны здоровья Минздрава России

Новожилова Ольга Леонидовна — заместитель главного врача ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Николаева Наталья Владимировна — руководитель проектного направления ГБУЗ ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Бахтияров Камилль Рафаэлович — профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России

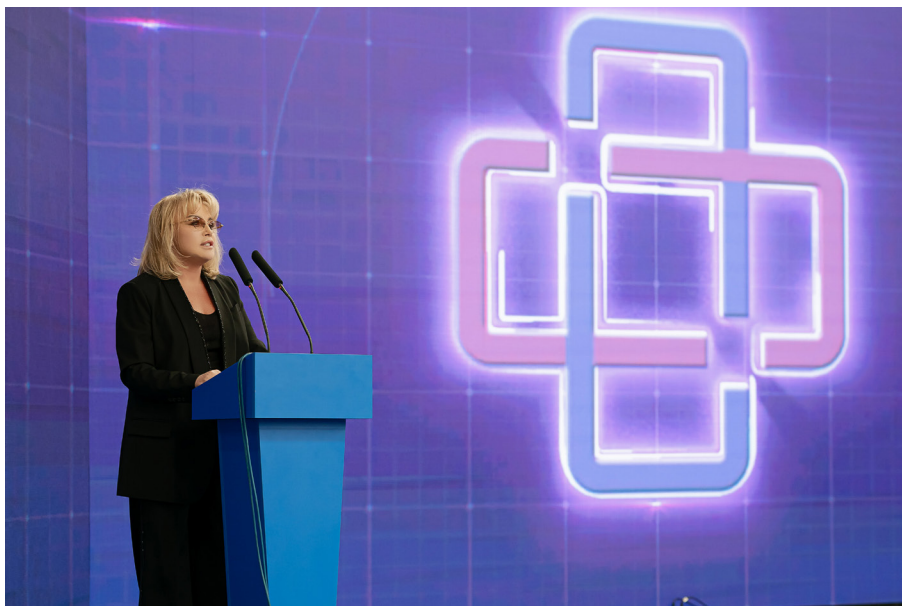
Александрова Наталья Александровна — эксперт Международной группы поддержки бизнеса IBS Group по корпоративному развитию персонала

Елизавета Владимировна Рогачева — младший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», председатель Совета молодых ученых, руководитель проекта «Наука в большом городе»

Коробова Зоя Романовна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», координатор проекта «Наука в большом городе»

Диброва Екатерина Александровна

Президент Международного
фонда развития биомедицинских
технологий им. В.П. Филатова



Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Проявленный к форуму интерес, обратная связь, поступившие вопросы однозначно показывают, что мы идем в верном направлении и наша работа должна продолжаться и усиливаться. Сейчас обозначились два главных направления. Первое — это, конечно же, клиническая практика: важно, чтобы те возможности, о которых мы говорили на форуме, стали максимально доступными. Наш фонд был и будет такой площадкой развития. И, конечно, это возможности для России, для страны. Поэтому мы будем усиливать работу с Российской академией наук и с органами исполнительной власти в сфере здравоохранения.

Уважаемые друзья, сегодня мы объединились для совместной работы. Получили новые знания, нашли для себя новые решения, увидели новые перспективы. Уверена, что каждый врач, каждая медицинская организация, используя возможности биотехнологий, поможет себе, своей клинике, а в итоге — своей стране.

Благодарю за плодотворную работу наших уважаемых экспертов, почетных гостей и участников. Форум прошел интересно, содержательно и полезно. С большим интересом и вниманием мы следили за всеми дискуссиями. А я как организатор испытывала особое волнение, в очередной раз убеждаясь, что биомедицина сегодня объединяет ярких профессионалов и вызывает высочайший интерес специалистов как в России, так и за рубежом.

Желаю всем новых профессиональных побед!

И до новых встреч!

