

НОО "ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ НАУКА"

ИНТЕГРАЦИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА И БИОМЕДИЦИНСКИХ НАУК: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

КОЛЛЕКТИВНАЯ
МОНОГРАФИЯ

Богачева Н.В., Дуянова О.П.,
Колеватых Е.П., Потехина С.В.,
Смертина М.Л., Хасаншина З.Р.



НАУЧНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ НАУКА

**ИНТЕГРАЦИЯ ИСКУССТВЕННОГО
ИНТЕЛЛЕКТА И БИОМЕДИЦИНСКИХ НАУК:
СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И
ПЕРСПЕКТИВЫ**

КОЛЛЕКТИВНАЯ МОНОГРАФИЯ

www.scipro.ru
Нижний Новгород, 2024

УДК 004.8
ББК 32.813
И73

Главный редактор: Краснова Наталья Александровна – кандидат экономических наук,
доцент, руководитель НОО «Профессиональная наука»

Технический редактор: Канаева Ю.О.

Рецензент:

Торопцев Василий Владимирович - кандидат технических наук, доцент. ФГБОУ ВО
«РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева»

Авторы:

Богачева Н.В., Дуянова О.П., Колеватых Е.П.,
Потехина С.В., Смертина М.Л., Хасаншина З.Р.

Интеграция искусственного интеллекта и биомедицинских наук: современные достижения и перспективы [Электронный ресурс]: монография. – Эл. изд. - Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf: 127 с.). - Нижний Новгород: НОО "Профессиональная наука", 2024. – Режим доступа: http://scipro.ru/conf/monograph_100924.pdf. Сист. требования: Adobe Reader; экран 10'.

ISBN 978-5-907607-83-5

Материалы монографии будут полезны преподавателям, научным работникам, специалистам предприятий, а также студентам, магистрантам и аспирантам.

При верстке электронной книги использованы материалы с ресурсов: Designed by Freepik, Canva.

ISBN 978-5-907607-83-5



9 785907 607835 >

© Авторский коллектив, 2024 г.

© Издательство НОО Профессиональная наука, 2024 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
<i>Глава 1. Интеграция информационных технологий, включая искусственный интеллект, в современную медицину.....</i>	<i>7</i>
<i>Глава 2. Роль искусственного интеллекта в диагностике инфекционных заболеваний.....</i>	<i>20</i>
<i>Глава 3. Роль искусственного интеллекта в диагностике аутоиммунных заболеваний</i>	<i>46</i>
<i>Глава 4. Экспериментальные модели лабораторных животных для изучения патологических состояний</i>	<i>95</i>
Заключение	116
Библиографический список.....	117
Сведения об авторах	125

Введение

В монографии представлены теоретические подходы и концепции, аналитические обзоры, практические решения в конкретных сферах науки и образования.

Монография состоит из 4-х глав.

В первой главе представлены возможности применения информационных технологий, включая технологии искусственного интеллекта (ИИ), во всех сферах здравоохранения. Активное внедрение в практику информационных технологий явилось катализатором изменений в современной медицине. ИИ умеет выполнять довольно различный спектр задач. Он без труда сопоставляет текущие и предыдущие исследования, автоматически находит патологии, ускоряя процесс постановки диагноза, оценивает и отслеживает состояние пациента, назначает индивидуальное лечение, помогает в выборе лекарственных препаратов, оптимизирует проведение клинических исследований. В настоящее время ИИ не может полностью заменить человека в медицине. Но как помощник, который неустанно анализирует, проверяет, собирает данные, предлагает варианты и выполняет сотни других важных работ, он уже незаменим.

Во второй главе представлены теоретические аспекты вопроса «Роль искусственного интеллекта в диагностике инфекционных заболеваний». Искусственный интеллект (ИИ) обладает совокупностью всех технических, программных и иных средств, способных рационально думать, находить варианты решения, наиболее эффективные для решения какой-либо задачи. Диагностика, профилактика и лечение инфекционных заболеваний на современном этапе развития медицины остаются весьма сложными задачами. ИИ стал новым быстро развивающимся инструментом в решении многих вопросов диагностики и лечения бактериальных инфекций. Модели машинного обучения обеспечивают возможность моделирования и прогнозирования сложных механизмов взаимодействия патогена и хозяина, что имеет решающее значение для всестороннего понимания природы заболеваний и значительно повышают скорость и точность лабораторных исследований.

В данной главе коллективной монографии представлены актуальные данные об использовании искусственного интеллекта для анализа микробиома кишечника и репродуктивных органов малого таза женщины при различных патологических состояниях, представлены основные категории алгоритмов машинного обучения (МО) для анализа микробиома кишечника. Данные научных исследований позволяют сделать заключение об использовании ИИ и МО в вопросах изучения состава и генома микрофлоры кишечника и репродуктивных органов малого таза женщины; для определения факторов риска развития и прогрессирования заболеваний; при прогнозировании исходов патологических состояний, результата применения этиологической терапии, основанной на модели оптимального взаимодействия «препарат-патоген-организм женщины».

В третьей главе авторы рассматривают вопрос «Роль искусственного интеллекта в диагностике аутоиммунных заболеваний». В главе представлены данные о лабораторной диагностике некоторых аутоиммунных патологий. Известно, что в медицине скорость и точность обработки данных - одни из опорных параметров для успешной реализации каждой задачи. Особенно в силу различных ограничений это имеет значение при лабораторных исследованиях. В области интерпретации технологии ИИ открывают возможности для эффективного использования лабораторных результатов в виде когнитивных систем и систем поддержки принятия врачебных решений.

Четвертая глава посвящена «Экспериментальным моделям лабораторных животных для изучения патологических состояний». Использование модели лабораторных животных, в качестве альтернативы ИИ, с высокой степенью надежности позволяет воспроизвести заболевание, характерное как для самого животного, так и для человека, изучить патогенез, течение и варианты исхода заболевания. В главе представлены результаты исследований по разработке модели иммуносупрессии при помощи теоретически и экспериментально обоснованной дозы дексаметазона; по разработке модели комплексного дисбиоза при помощи теоретически и экспериментально обоснованной дозы цефтриаксона; по разработке методов управления иммунной реакцией и уточнению характера аутоиммунных нарушений при ожоговых ранах.

Авторский коллектив:

Глава 1. Интеграция информационных технологий, включая искусственный интеллект, в современную медицину (Дуянова О.П.)

Глава 2. Роль искусственного интеллекта в диагностике инфекционных заболеваний (Богачева Н.В., Хасаншина З.Р., Смертина М.Л.)

Глава 3. Роль искусственного интеллекта в диагностике аутоиммунных заболеваний (Колеватых Е.П., Потехина С.В.)

Глава 4. Экспериментальные модели лабораторных животных для изучения патологических состояний (Богачева Н.В., Хасаншина З.Р., Смертина М.Л.)

Глава 1. Интеграция информационных технологий, включая искусственный интеллект, в современную медицину

Информационные технологии, включая искусственный интеллект, в медицине — это вспомогательные технологии, которые сопровождают медицинскую практику: лечение, восстановление, профилактику заболеваний. «Искусственный интеллект – это система или машина, которая способна имитировать человеческое поведение для выполнения определенных задач и может постепенно обучаться, используя полученную информацию», - такое определение предлагает американская компания по разработке программного обеспечения OracleCorporation¹.

В Российской Федерации в 2011 году создана Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), позволяющая в полной мере создать поддержку решений актуальных задач в области здравоохранения и оказать населению медицинскую помощь. Лечебно-профилактические учреждения внедрили ведение электронной истории болезни или электронные медицинские карты, а также оснащены средствами телемедицины.

В настоящее время РФ имеет трёхуровневую структуру информатизации здравоохранения:

1. ЕГИСЗ и другие федеральные информационные системы в сфере здравоохранения;

2. госпитальная информационная система (ГИС) субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения (аналогичные по смыслу Единые ведомственные медицинские информационно-аналитические системы федеральных органов исполнительной власти — ЕВМИАС);

3. Медицинская информационная система медицинской организации (МИС МО) и информационная система фармацевтических организаций (ИС ФО).

Все медицинские организации и профильные ГИС субъектов Российской Федерации взаимодействуют с ЕГИСЗ и создают единый цифровой контур здравоохранения. Планируется информационная поддержка врачей и пациентов интеллектуальными сервисами. Создаются специализированные вертикально интегрированные медицинские

¹ Oracle Corporation: Что такое ИИ? [Электронный ресурс]. URL: <https://www.oracle.com/cis/artificial-intelligence/what-is-ai/> (дата обращения: 05.07.2024).

информационные системы по профилям медицинской помощи (ВИМИС):

- ВИМИС «Онко» — для онкогематологического профиля;
- ВИМИС ССЗ — для вертикали сердечно-сосудистых заболеваний;
- ВИМИС АКИНЕО — для акушерства и неонатологии;
- ВИМИС «Профилактика».

ВИМИС будут вести регистры пациентов на всём их клиническом пути.

Среди проектов развития Российской Федерации до 2030 года² по разделу «Здравоохранение» разрабатываются следующие платформы:

- «Санитарный щит страны — безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)»;
- «Первичное звено для каждого»;
- «Оптимальная для восстановления здоровья медицинская реабилитация»;
- «Медицинская наука для человека»;
- «Персональные медицинские помощники».

В ближайших планах перевести функционирующее диагностическое оборудование в медицинских организациях в цифровой формат и подключить к указанным платформам.

В 2017–2019 гг. Россия, Китай, США, Великобритания разработали и опубликовали национальные стратегии, определяющие цели, задачи и планы развития искусственного интеллекта (ИИ)³. Россия приняла комплексный пакет программных документов, которые позволили приступить к реализации Национальной стратегии на основе Указа Президента РФ № 490 от 10.10.2021 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». В цифровой трансформации здравоохранения необходимой является технология ИИ на базе машинного обучения. Национальная стратегия развития искусственного интеллекта на период до 2030 года (Стратегия ИИ) — это основной документ, определяющий принципы и направления развития технологий искусственного интеллекта в России⁴. В разделе Стратегии ИИ «Приоритетные направления развития и использования» говорится о здравоохранении, о том, что использование технологий ИИ в социальной сфере способствует созданию условий для улучшения уровня жизни населения. Для медицины и здравоохранения в Стратегии указаны направления:

² Перечень инициатив социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 года, утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 06.10.2021 № 2816-р.

³ Указ Президента РФ от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» и принятии «Национальной стратегии развития искусственного интеллекта на период до 2030 года», <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201910110003>.

⁴ Национальная стратегия развития искусственного интеллекта на период до 2030 года, утв. Указом Президента Российской Федерации от 10 октября 2019 г. № 490.

- поддержка научных исследований в целях обеспечения опережающего развития искусственного интеллекта;`
- разработка и развитие программного обеспечения, в котором используются технологии искусственного интеллекта;`
- повышение доступности и качества данных, необходимых для развития технологий искусственного интеллекта;`
- повышение доступности аппаратного обеспечения, необходимого для решения задач в области искусственного интеллекта;`
- повышение уровня обеспечения российского рынка технологий искусственного интеллекта квалифицированными кадрами и уровня информированности населения о возможных сферах использования таких технологий;`
- создание комплексной системы регулирования общественных отношений, возникающих в связи с развитием и использованием технологий искусственного интеллекта.

Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) № 1732 в июле 2019 года создан технический комитет по стандартизации «Искусственный интеллект» (ТК164), занимающийся вопросами ИИ и повышения эффективности работ по стандартизации в данной области⁵.

Положение о ЕГИСЗ предполагает в рамках ведения интегрированной электронной медицинской карты поддержку разработки технологических решений на основе ИИ; хранение, функционирование и верификацию технологических решений на основе искусственного интеллекта; доступ медицинских организаций к технологическим решениям на основе ИИ и блок задач по управлению данными.

В настоящее время применяются интеллектуальные сервисы в медицинских организациях: отечественные системы бизнес-аналитики в составе МИС разного уровня, например, Alpha BI, Luxms BI и Visiology;` моделирование медико-экономических сценариев организации медицинской помощи с учётом требований к её доступности и качеству, составление прогнозов развития и сценарное планирование Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на основе результатов моделирования;` поддержка принятия решений при управлении подведомственной сетью МО.

⁵ Приказ от 19 октября 2020 года № 1732 «О внесении изменений в Программу национальной стандартизации на 2020 год, утвержденную приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 1 ноября 2019 г. № 2612», <http://docs.cntd.ru/document/566051442>.

ИИ в медицине разделяют на информационный и физический подтипы. Информационная часть состоит из приложений: автоматизация работы с системами электронных медицинских карт, искусственные нейронные сети для принятия решений о лечении. Физическая часть — это роботизированная хирургия, интеллектуальные протезы для инвалидов, уход за пожилыми людьми, нейроинтерфейсы для помощи неврологическим пациентам. Подтипы объединяются и взаимодействуют на уровне смартфонов, цифровых датчиков с помощью Интернета, содержат в себе средства обработки собираемых данных на базе искусственного интеллекта. Для обучения ИИ применяют распознавание образов с помощью повторяющихся алгоритмов распознавания определённых групп симптомов, клинические/радиологические изображения, различные классификаторы. То есть происходит имитация врачебного мышления, исходя из базы знаний в конкретной предметной области медицины.

Выделяют 2 типа устройств медицинского Интернета вещей (МИВ):`

1. предназначенные для медицинских учреждений и специалистов, которые в них работают;` 2. предназначенные для пациента в домашних условиях.

В настоящее время создано много «умных» устройств: цифровые гаджеты, датчики, измерители сердечного ритма, которые подключаются к облачным хранилищам данных, собирают и обрабатывают биомедицинскую информацию — показатели здоровья, результаты анализов, уровень физической активности пациента. Непосредственная задача устройств МИВ - помощь медицинскому персоналу в получении индивидуальных данных о здоровье пациентов, внося их в медицинскую карту клиники. Врач использует полученную информацию из подключённых систем, оказывает пациентам своевременный и соответствующий уход, предупреждает обострения хронических заболеваний, корректирует схемы лечения. Новейшие достижения медицины позволили разработать современные методы диагностики состояния пациента — биомаркеры — индикаторы состояния пациента. Для ИИ важны молекулярные, лабораторные данные, изображения и временной фактор. Например, молекулярная диагностика изучает изменения геноме и протеоме, то есть для выявления генетических и хромосомных заболеваний, принятия решения о методах лечения для пациентов. Для визуализации в медицине применяют методы микроскопии, ультразвуковых исследований, рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии. Временной фактор составляют временные

последовательности, такие как: назначение лекарств, история заболевания, данные мониторинга (результаты анализов, ЭКГ и т.д.)⁶.

Из-за распространённости и значительным риском кардиологических заболеваний развиты приложения методов ИИ в диагностике и лечении сердечно-сосудистой системы человека. Так, раннее выявление фибрилляции предсердий стало одним из первых применений ИИ в медицине. С 2014 года компания AliveCor (США) проводит мониторинг ЭКГ на базе смартфона и выявляет фибрилляцию предсердий на своём мобильном приложении Kardia. Компания Apple также получила одобрение управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) на свои часы Apple Watch 4, которые позволяют снимать ЭКГ и выявлять фибрилляцию предсердий, информация передается врачу через смартфон. ИИ может прогнозировать риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый коронарный синдром и сердечная недостаточность, создана система непрерывного мониторинга глюкозы, что позволяет пациентам с диабетом в режиме реального времени получать информацию об уровне глюкозы в крови. Компания Medtronic через свою систему Guardian определяет глюкозу в крови, работает со смартфоном.

Устройство под названием ActivityCompass необходимо людям для максимальной ориентации больного в пространстве, при потере памяти⁷.

ИИ применяется в нефрологии: прогнозирование снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с поликистозом почек, определение риска прогрессирования нефропатии⁸.

В гастроэнтерологии ИИ визуализирует патологические изображения, полученные при эндоскопии и ультразвуковом исследовании: полипы толстой кишки, диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и атрофического гастрита, прогнозирование исходов при желудочно-кишечных кровотечениях, выживаемость при раке пищевода, метастазировании при колоректальном раке и плоскоклеточной карциноме пищевода⁹.

⁶ Карпов О. Э., Храмов А. Е. Информационные технологии, вычислительные системы и искусственный интеллект в медицине. М.: ДПК Пресс, 2022. 480 с., ил.

⁷ Алексеева М.Г. Искусственный интеллект в медицине / М.Г. Алексеева, А.И. Зубов, М.Ю. Новиков // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. №7 (121). - URL: <https://research-journal.org/archive/7-121-2022-july/artificial-intelligence-in-medicine> (дата обращения: 18.07.2024). doi: 10.23670/IRJ.2022.121.7.038.

⁸ Niel O., Boussard C., Bastard P. Artificial intelligence can predict GFR decline during the course of ADPKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2018; 71:911–2. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.051.

⁹ Yang Y. J., Bang C. S. Application of artificial intelligence in gastroenterology. *World J Gastroenterol.* 2019; 25:1666–83. doi: 10.3748/wjg.v25.i14.1666.

В пульмонологии ИИ анализирует рентгеновские/КТ снимки для диагностики поражений лёгких при пневмонии, в частности, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)¹⁰.

Продукт Paige.ai разрабатывает алгоритм на основе ИИ, который диагностирует рак в вычислительной гистопатологии с высокой точностью, позволяя патологоанатому существенно уменьшить время исследования¹¹.

Интеллектуальные устройства для обнаружения эпилептических припадков применяют в неврологии. С 2018 года компания Empatica выпускает прибор Embrace, который, используя электродермальные датчики, обнаруживает генерализованные приступы эпилепсии и сообщает о них в мобильное приложение, оповещая близких родственников и врача, с дополнительной информацией о геолокации пациента¹². ИИ нашел применение в диагностике опухолевых, сосудистых, дегенеративно-дистрофических заболеваний центральной нервной системы.

ИИ может определять, все ли пораженные ткани во время хирургического лечения рака молочной железы удалил маммолог-онколог. Для обучения ИИ использовались данные 820 снимков маммографии, сделанных сразу после операции по резекции молочной железы. Эти данные сопоставлялись с заключением врачей, обследовавших удаленные ткани. Кроме того, алгоритм учитывал данные о возрасте, расе пациентки, а также о типе и размере опухоли.

Специалисты Медицинского института южнокорейского Университета Ёнсе разработали диагностику аутизм у детей старше четырех лет с помощью анализа изображений сетчатки глаза с помощью ИИ. Нейронная сеть проходила обучение на снимках сетчатки около 1000 детей, из которых у половины уже были поставлен диагноз аутизм. После обучения ИИ со 100-процентной точностью определял аутизм¹³.

ИИ в стоматологии применяют очень активно. Компания Dental Monitoring запустила проект «Диагностика кариеса». ИИ определяет наличие кариеса на фотографии зубов. На основе данных, полученных в результате

¹⁰ Delclaux C. No need for pulmonologists to interpret pulmonary function tests. *Eur Respirat J.* 2019; 54:1900829. doi: 10.1183/13993003.00829-2019.

¹¹ Roberts Michael, Derek Driggs, Matthew Thorpe, Julian Gilbey, Michael Yeung, Stephan Ursprung, Angelica I. Aviles-Rivero, et al. Common pitfalls and recommendations for using machine learning to detect and prognosticate for COVID-19 using chest radiographs and CT scans. *Nature Machine Intelligence* 3, no. 3; 2021: 199–217.

¹² Campanella G., Hanna M. G., Geneslaw L., Mirafior A., Silva V. W. K., Busam K. J., et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med.* 2019; 25:1301–9. doi: 10.1038/s41591-019-0508-1.

¹³ Миклашевская А. ИИ тебя вылечит, ИИ меня вылечит // Коммерсантъ. 16.04.2024. - <https://www.kommersant.ru/doc/6771966>

анализа, пациентам предоставляется точная диагностика и рекомендации по лечению. Нейронные сети, обученные на большом количестве данных визуальной оценки и рентгенологических исследований, могут с большой точностью определять наличие пародонтоза и других заболеваний полости рта. ИИ обучен выбирать оптимальный курс лечения для каждого конкретного пациента. Ещё один проект «3D-печать зубов» от компании NextDent создает точные 3D-модели зубов и десен пациента. На основе этих моделей изготавливаются индивидуальные протезы и имплантаты. Проект «Умная зубная щетка» от компании Oral-B проводит анализ образа жизни и пищевых привычек пациента, учитывает анатомические особенности полости рта, разрабатывает индивидуальную программу ухода за ней ¹⁴. **Перспективным направлением применения ИИ в стоматологии считается роботизация стоматологической практики.** ИИ может помочь обработать корневые каналы, установить имплантаты и снять оттиски. Стоматологическая система роботизации Yomi оказывает помощь врачам-стоматологам в определении положения имплантата и осуществлении его установки. Роботизированные системы, основанные на ИИ, могут точно определять глубину и ширину канала и автоматически проводить обработку ¹⁵.

ИИ применяют в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в центрах репродукции и лабораториях экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для оценки качества половых клеток, отборе гамет и эмбрионов с лучшим потенциалом фертильности для повышения эффективности программ ВРТ¹⁶. Технология time lapse (фото- или видеосъемка с меньшей частотой кадров и проекцией, которая составляет в обычном кинематографе по 24 кадра в секунду) – это метод оценки состояния эмбрионов человека, полученных в результате процедуры ЭКО, позволяющий сделать правильный выбор эмбриона для его переноса в полость матки ¹⁷.

¹⁴ Шанина А.Ю. Применение искусственного интеллекта в стоматологии / А.Ю. Шанина // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. №6 (132) — URL: <https://research-journal.org/archive/6-132-2023-june/10.23670/IRJ.2023.132.40> (дата обращения: 25.07.2024). — DOI: 10.23670/IRJ.2023.132.40.

¹⁵ Thurzo A Where is the Artificial Intelligence Applied in Dentistry? Systematic Review and Literature Analysis / A Thurzo, W Urbanova, B Novak // Where is the Artificial Intelligence Applied in Dentistry? Systematic Review and Literature Analysis. 2022. №10. — URL: <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/7/1269> (дата обращения: 23.07.2024) DOI: 10.3390/healthcare10071269.

¹⁶ Patel D.P., Gross K.X., Hotaling J.M. Can artificial intelligence drive optimal sperm selection for in vitro fertilization? Fertil Steril 2021;115(4):883. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.004

¹⁷ Dimitriadis I., Zaninovic N., Badiola A.C., Bormann C.L. Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review. Reprod Biomed Online 2022; 44(3):435–48. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.11.003.

Разработчики считают, что ИИ показывает результаты не хуже специалиста, а чаще даже лучше.

18 февраля 2020 года Департамент здравоохранения города Москвы запустил реализацию «Эксперимента по использованию технологий искусственного интеллекта для анализа медицинских изображений» (<https://mosmed.ai/>). Цель эксперимента — исследовать возможности использования систем поддержки принятия врачебных решений на основе технологий ИИ в отделениях лучевой диагностики лечебных учреждений города Москвы. Его первая реализация закончилась в декабре 2020 года, результатом стали рекомендации по внедрению новых инструментов на основе технологий компьютерного зрения в практику врачей лучевой диагностики¹⁸. Центр диагностики и телемедицины с привлечением специалистов из Департамента информационных технологий является научным и методологическим центром, управляющим проведением эксперимента и дающий оценку получаемых результатов. Эксперимент носит проспективный характер, одобрен Независимой этической комиссией Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (МРО РОРР) и зарегистрирован на платформе clinicaltrials.gov (NCT04489992). Платформой для него стал Единый радиологический информационный сервис (ЕРИС), входящий в состав Единой медицинской информационно-аналитической системы Москвы (ЕМИАС). На данный момент к ЕРИС подключено свыше 680 единиц диагностического оборудования: компьютерные и магнитно-резонансные томографы, маммографы, флюорографы, ангиографы и рентгенодиагностические аппараты, что позволяет обеспечивать поступление более 400000 лучевых исследований в месяц.

На начало 2022 года более 20 российских субъектов участвуют в пилотных проектах внедрения ИИ-продуктов.

В 2019 году Королевский Австралийский и Новозеландский Колледж Радиологов (The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists, RANZCR) опубликовал 9 этических принципов для внедрения искусственного интеллекта в практической медицине¹⁹:

¹⁸ Морозов С.П., Владзимирский А.В., Ледихова Н.В., Андрейченко А.Е., Арзамасов К.М., Баланюк Э.А., Гомболевский В.А., Ермолаев С.О., Живоленко В.С., Идрисов И.М., Кирпичев Ю.С., Логунова Т.А., Нуждина В.А., Омелянская О.В., Раковчен В.Г., Слепушкина А.В. Московский эксперимент по применению компьютерного зрения в лучевой диагностике: вовлеченность врачей-рентгенологов // Врач и информационные технологии. 2020. № 4. 14–23. DOI:10.37690/1811-0193-2020-4-14-23.

¹⁹ The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. RANZCR proposes ethical guidelines for AI. Draft. [updated 2020; cited 2020 April 20]. Available from:

1. Безопасность безопасность пациентов и качество медицинской помощи, а также доказательная база, подтверждающая это.

2. Конфиденциальность и защита данных. Медицинские данные должны храниться надёжно и с соблюдением соответствующих законов и передовой практики. Если данные передаются или иным образом используются для исследований ИИ, они должны быть деидентифицированы таким образом, чтобы личность пациента не могла быть восстановлена.

3. Избегание смещений. Особая осторожность должна быть проявлена при применении инструмента ИИ, обученного на общей популяции, к группам коренных народов или меньшинств.

4. Прозрачность и объяснимость. При использовании ИИ в своей практике врач должен иметь возможность интерпретировать, как было принято решение, и оценить его потенциальную предвзятость.

5. Применение общечеловеческих ценностей. Общечеловеческие гуманитарные ценности и личные установки пациента должны обязательно учитываться. Предоставляемая медицинская помощь должна быть ориентированной на пациента.

6. Принятие решений по диагностике и лечению врачом. Инструменты ИИ должны использоваться в качестве помощи медицинскому работнику, решения о лечении рекомендуются врачом в консультации с пациентом в соответствии с передовой практикой.

7. Взаимоотношения в команде. Использование СИИ потребует новых навыков у врачей в мультидисциплинарных командах как в рамках исследовательских работ, так и в рутинной практике: чтобы обеспечить наилучший результат, каждый член команды должен понимать свою роль и профессионально относиться к вкладу своих коллег.

8. Ответственность за принятые решения. Ответственность при оказании медицинской помощи лежит на лечащем враче совместно с пациентом. Но, учитывая множество потенциальных применений системой искусственного интеллекта (СИИ), могут быть случаи, когда ответственность распределяется между медицинским работником, непосредственно осуществлявшим медицинскую помощь; руководством медицинской организации, принявшим решение об использовании СИИ; производителем СИИ.

9. Институты управления. Государственное регулирование должно контролировать все этапы жизненного цикла ИИ.

<https://www.ranzcr.com/documents/4952-ethical-principles-for-ai-in-medicine/file>

В настоящее время активно развивается и внедряется в клиническую практику цифровой двойник медицинского работника, представляющий собой виртуальный аналог реального специалиста, обладающий профессиональными характеристиками и атрибутами ресурсного планирования. Создание оцифрованного медицинского специалиста позволит: ` взаимодействовать с пациентом; ` проводить статистический анализ качества оказываемых медицинских услуг пациентам конкретным медицинским сотрудником; ` отслеживать фактическую нагрузку на каждого медицинского работника и оптимизировать её характер; ` формировать образовательную траекторию медицинского работника в системе непрерывного медицинского образования; ` контролировать показатели, влияющие на возможность осуществления специалистом медицинской деятельности (окончание срока действия сертификатов и аккредитаций, квалификационные категории, состояние здоровья). Цифровые двойники здания, пациента и медицинского работника образуют единый цифровой контур «умной» клиники, предоставляя доступные медицинские услуги населению. Цифровой двойник пациента представляет собой персонализированный виртуальный аналог организма человека, учитывающий демографические данные, анамнез жизни, дневник здоровья. Реальный пациент активно пользуется индивидуальными устройствами медицинского назначения, которые собирают информацию и передают данные в «умную» клинику. Использование цифрового двойника пациента позволит: `

- предсказывать и диагностировать заболевания с большей точностью и на более ранних стадиях; `
- планировать курсы лечения и моделировать возможные реакции организма пациента на назначения; `
- планировать хирургические вмешательства с учётом индивидуальных особенностей организма; ` прогнозировать возможные исходы болезни;
- ` получать оперативные данные о состоянии здоровья пациента в режиме реального времени²⁰.

В «умной» клинике должны находиться:

- «умные» палаты — программно-аппаратный комплекс, включающий «умную» койку, оснащённую различными сенсорами и устройствами сигнализации медицинскому персоналу, прикроватными мониторами и

²⁰ Della Vecchia, Gennaro & Gallo, Luigi & Esposito, Massimo & Coronato, Antonio. An Infrastructure For Smart Hospitals. Multimedia Tools and Applications. 2010; 59. 10.1007/s11042-010-0695-8.

экспресс-лабораториями, управление климатической средой, «умное» медицинское оборудование, «умный» пол, отслеживающий перемещения пациентов;

- «умная» операционная — «умный» операционный стол, меняющий состояние в зависимости от показателей жизненно важных и прочих результатов оперативных измерений функций организма оперируемого, «умное» оборудование операционной (роботизированная хирургия), видеокамеры для сбора информации о состоянии пациента и проведения видеотрансляций, дисплеи для отображения результатов диагностических исследований пациента, системы аудиосопровождения операций;

- «умный» пост — оказывает специализированную помощь, системы оповещения, голосового ввода данных и голосового управления, механизмы удалённого контроля и настройки, адаптеры взаимодействия с носимыми ИТ-устройствами для управления сестринскими процессами всего медицинского отделения стационара.

Так, Национальная служба здравоохранения Великобритании планирует в конце лета 2024 года запуск первой физиотерапевтической клиники с цифровыми врачами платформы Flok Health, основанную на ML-сервисе (Machine Learning, машинное обучение). ИИ-врач будет консультировать пациентов с проблемами опорно-двигательной системы. Пациенты с жалобами на боли в спине, ногах, руках могут обратиться к сервису напрямую через приложение, либо через направление терапевта. Человек рассказывает цифровому врачу свои проблемы, ИИ-врач может задать уточняющие вопросы, анализирует в реальном времени поступающие от пациента данные, сверяется с историей болезни, если таковая имеется, и дает рекомендации по лечению, по снятию боли, выполнению лечебной гимнастики, при необходимости перенаправляет пациента к нужному специалисту. Немаловажным является то, что прием ИИ-врача должен произойти в тот же день и час, когда пациенту нужна консультация. Это должно сократить очереди на получение физиотерапевтической помощи, а также снизить нагрузку на врачей.

В Китае в Университете Цинхуа развернут больничный учебно-методический и лечебный комплекс, в котором ведут прием как ИИ-врачи и ИИ-медсестры, так и обычные медработники. Пациенты виртуальные и реальные. Это одновременно виртуальная платформа с цифровым персоналом и пациентами, где нейросети отрабатывают весь процесс обследования, диагностики заболеваний, консультирования и лечения пациентов с последующей реабилитацией. Диагнозы виртуальных пациентов

можно бесконечно изменять и расширять, что способствует обучению алгоритмов. Подсчитано, что ИИ-врач способен за несколько дней «принять» 10000 пациентов. У обычного врача на это уходит не менее двух лет.

Искусственный интеллект способен быстро обучаться, что в дальнейшем может составить конкуренцию врачам. Возможно, что в не столь отдаленном будущем количество студентов в медицинских вузах сократится, так как ИИ-врач будет вести прием пациентов. Вполне вероятно, что пока это не затронет хирургический и акушерский профили, в которых много мануальных манипуляций. Терапевтическое звено инновационные информационные технологии затронут в первую очередь.

Так, ML-сервис при проверке его знаний по системе профессионального медицинского трехэтапного экзамена USMLE (United States Medical Licensing Examination), который сдают все будущие врачи в США и который считается самым сложным медицинским экзаменом в мире, дал правильные ответы на 93,06% вопросов²¹.

Нейросетевая модель Сбера GigaChat успешно сдала экзамен высшего медицинского учреждения по направлению подготовки «Лечебное дело», необходимый для получения квалификации «врач-лечебник», в начале 2024 года. GigaChat обучали полгода. Специалисты Центра индустрии здоровья Сбербанка, НМИЦ им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург) и команды разработчиков GigaChat загрузили в ИИ 42 Гб специализированной информации. Обучение GigaChat заняло 6 месяцев вместо 6 лет, которое требуется студентам для обучения в вузе. ИИ сдал устный экзамен по билету и тестирование. Устный экзамен состоял из трех ситуационных задач — по терапии, хирургии, акушерству и гинекологии — и 3–5 вопросов к ним («указать предполагаемый диагноз», «составить план лечения», «назначить дополнительные обследования»). Тестирование включало в себя 100 вопросов, ИИ набрал 82% при пороге прохождения 70%. Итоговая оценка по пройденным испытаниям — 4 (хорошо)²².

В заключение хочется отметить, что в Российской Федерации созданы необходимые правовые условия для активной разработки и внедрения технологий ИИ в практическое здравоохранение на основании

²¹ Миклашевская А. ИИ тебя вылечит, ИИ меня вылечит // Коммерсантъ. 16.04.2024. - <https://www.kommersant.ru/doc/6771966>

²² Степанова Е. Отечественная нейросеть сдала экзамен на врача // Московский комсомолец. 13.02.2024. - <https://www.mk.ru/social/2024/02/13/otechestvennaya-neyroset-sdala-ekzamen-na-vracha.html>

национальной стратегии развития ИИ и «Концепции регулирования искусственного интеллекта и робототехники до 2024 года». Внедрение искусственного интеллекта в клиническую практику перспективно для здравоохранения. Технологии машинного обучения обладают гораздо более широкими интеллектуальными пределами и возможностями по сравнению с человеческими способностями. В роли неутомимого помощника ИИ уже незаменим. Необходимо в дальнейшем разрабатывать единую методологию сбора и обработки данных, стандартов и регулировать использование технологий ИИ. Простота использования информационных технологий для медицинского персонала и пациентов станут большим преимуществом и помогут сделать здравоохранение более доступным и эффективным. Использование ИИ в медицине имеет большой потенциал для улучшения качества оперативного и консервативного лечения и оптимизации рабочих процессов в поликлиническом звене и клиниках. Активное внедрение медицинского интернета вещей, цифровых мобильных устройств в повседневную жизнь должны привести к конечной цели профилактики и раннего выявления заболеваний среди населения. При этом должны учитываться ограничения и риски, связанные с информационными технологиями, и приниматься меры для защиты конфиденциальности пациентов и предотвращения ошибок в диагностике и лечении.

Алгоритмы ИИ могут превзойти человека в некоторых аналитических задачах, в точной и быстрой диагностике, лечении и реабилитации пациентов, что приводит к обеспокоенности со стороны практического здравоохранения. Оптимизации процессов управления в медицине неизбежно приведет к сокращению затрат на здравоохранение, уменьшению рабочих мест. Будем надеяться, что, несмотря на все свои преимущества, ИИ не заменит реального врача, а будет использоваться как инструмент в учебных целях и в работе специалистов. Только совместное использование информационных технологий и человеческого опыта может привести к наилучшим результатам в лечении пациентов и оптимизации работы здравоохранения.

Глава 2. Роль искусственного интеллекта в диагностике инфекционных заболеваний

2.1. Искусственный интеллект и машинное обучение: сущность и возможности

В настоящее время в различных областях бизнеса, а также научных исследованиях используют искусственный интеллект (ИИ) и машинное обучение (МО).

Искусственный интеллект – научно-популярное понятие. В научной сфере его смысловым синонимом является искусственная когнитивная система. В юридической науке определение искусственного интеллекта появилось совсем недавно. Впервые оно нашло свое отражение в Указе Президента РФ от 10.10.2019 N 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». В данном документе под искусственным интеллектом понимается «комплекс технологических решений, позволяющий имитировать когнитивные функции человека (включая самообучение и поиск решений без заранее заданного алгоритма) и получать при выполнении конкретных задач результаты, сопоставимые, как минимум, с результатами интеллектуальной деятельности человека. Комплекс технологических решений включает в себя информационно-коммуникационную инфраструктуру, программное обеспечение (в том числе, в котором используют методы машинного обучения), процессы и сервисы по обработке данных и поиску решений»²³.

Основными сущностными признаками искусственного интеллекта, являются внешний аппаратный и внутренний информационно-программный комплекс, имитирующие действие и поведение аналогичные человеческому.

Искусственный интеллект обладает совокупностью всех технических, программных и иных средств, способных рационально думать, находить варианты решения, наиболее эффективные для решения какой-либо задачи. При условии, что искусственному интеллекту будет предоставлен доступ к данным и дана чётко определённая задача, ИИ обладает способностью к саморазвитию. Преимуществом и гарантом развития ИИ является доступ к огромному количеству информации, которая была накоплена за всю историю человечества, и к вычислительным мощностям, с которыми

²³ Указ Президента РФ от 10.10.2019 N 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации».

человеческий мозг не способен конкурировать, что позволяет ускорить их развитие в десятки, даже в сотни раз по сравнению с человеком, которому, чтобы дойти до современного состояния, согласно общепринятой теории Дарвина, понадобилось более-менее 2 млн. лет²⁴.

Машинное обучение – метод анализа данных, который автоматизирует построение аналитической модели. Это отрасль искусственного интеллекта, основанная на идее, что машины должны уметь учиться и адаптироваться через опыт. Оно тесно связано с вычислительной статистикой, которая делает прогнозы на основе статистических данных, собранных компьютером.

При традиционном программировании для решения некой задачи разработчику необходимо определить алгоритм и «объяснить» его компьютеру с помощью кода на языке программирования. У специалистов по машинному обучению другой подход: они пытаются научить машину «думать», подобно человеку, и самой находить решения.

Чтобы обучить искусственный интеллект, используют разные методы. Они отличаются друг от друга степенью вовлечённости человека в процесс.

Обучение с учителем (supervised learning). Компьютер может учиться под присмотром учителя, то есть дата-сайентиста или аналитика данных, который предоставляет ему размеченные данные. Специалист предлагает программе различные примеры. После обучения ставит задачу по этому же принципу проанализировать незнакомые данные. Если модель ошибается, то учитель исправляет её. Так программа учится, пока не достигнет нужной точности ответов.

Этот тип обучения подходит для решения задач классификации и регрессии. Примеры алгоритмов: наивный Байес, метод опорных векторов, дерево решений, k-ближайшие соседи, логистическая регрессия и линейная и полиномиальная регрессия.

Обучение без учителя (unsupervised learning). В данном случае программа не получает от специалиста никаких подсказок. Есть большой массив данных, и модели машинного обучения нужно самой найти закономерности.

Часто обучение без учителя используется для глубокого анализа больших данных, когда информации так много, что классифицировать всё вручную для обучения алгоритмов невозможно.

²⁴ Писаренко, М. С. К вопросу об искусственном интеллекте и его сущности / М. С. Писаренко // Вопросы российской юстиции. 2020;10:44-54.

С обучения без учителя тренируют алгоритмы по кластеризации данных и выявлению аномалий. Примеры алгоритмов: метод k-средних, DBSCAN (*Density-based spatial clustering of applications with noise*), сингулярное разложение (SVD-*singular value decomposition*), анализ главных компонент (PCA- *principal component analysis*) и латентное размещение Дирихле (LDA- *Latent Dirichlet allocation*).

Метод используется для сегментации данных, обнаружения аномалий, составления рекомендаций, управления рисками и обнаружения фейковых изображений.

Обучение с частичным участием учителя (semi-supervised learning)

Как понятно из названия, этот метод обучения что-то среднее между полностью самостоятельным обучением и обучением с учителем. Например, специалист может разметить только небольшую часть данных, чтобы повысить точность предсказаний модели на старте её обучения.

Такой способ используется в тех сферах, где требуется работать с большим количеством однотипных по форме, но разнообразных по содержанию данных. Например, при распознавании изображений и речи.

Обучение с подкреплением (reinforcement learning)

Некоторым навыкам можно обучиться только на практике, например, танцевать, плавать или водить машину. Людям не нужен постоянный контроль, чтобы эффективно учиться. Получая в ответ на свои действия положительные либо отрицательные сигналы, мы учимся очень эффективно. Компьютер тоже способен учиться в динамичной среде: игровом или реальном мире. Например, с помощью обучения с подкреплением обучают беспилотные автомобили. Описать абсолютно все ситуации на дороге в виде правил нереально. Нельзя предсказать, в какой момент на дорогу выбежит ребёнок или как ориентироваться на дороге в густом тумане. Поэтому беспилотные автомобили учатся водить при помощи симуляции реальной среды.

Примеры алгоритмов: Q-обучение (Q-learning), генетический алгоритм, SARSA (State–action–reward–state–action), DQN (Deep Q-Networks) и DDPG (Deep Deterministic Policy Gradient). Используется для обучения беспилотных автомобилей и роботов.

Глубинное обучение (deep learning)

Глубинное обучение – класс алгоритмов машинного обучения, созданный по аналогии со структурой человеческого мозга. Они работают благодаря многослойным нейронным сетям²⁵.

В настоящее время ИИ и МО используют в различных направлениях маркетинга, бизнеса, в научных исследованиях и инновациях:

- *Персонализированный маркетинг и рекомендации.* Алгоритмы машинного обучения могут анализировать поведение клиентов и предоставлять персонализированные рекомендации продуктов или услуг. Это помогает увеличить конверсию и удержание клиентов.
- *Анализ больших данных.* ИИ и МО способны обрабатывать и анализировать огромные объемы данных для выявления паттернов и трендов. Это может помочь в прогнозировании спроса, оптимизации инвентаря и адаптации стратегий бизнеса.
- *Улучшенный сервис клиентов.* Виртуальные помощники и чат-боты, основанные на ИИ, могут предоставлять быстрые и точные ответы на вопросы клиентов, работая круглосуточно. Это улучшает уровень обслуживания и уменьшает нагрузку на службу поддержки.
- *Прогнозирование и анализ рисков.* Алгоритмы машинного обучения могут помочь в прогнозировании рисков и оценке вероятности успеха для различных проектов или инвестиций.
- *Автоматизация бизнес-процессов.* ИИ и роботизированные процессы (RPA) могут автоматизировать множество рутинных задач, таких как обработка данных, заполнение форм и мониторинг процессов.
- *Трансформация бизнеса.* ИИ и МО активно внедряются в бизнес-сферу, преобразуя традиционные модели операций и управления. С их помощью компании осуществляют автоматизацию рутинных задач, улучшение цепочек поставок, анализ данных для принятия решений и внедрение инноваций. Глубокий анализ данных и паттернов потребительского поведения позволяет предприятиям понимать потребности клиентов на более глубоком уровне, что способствует созданию более точных и персонализированных продуктов и услуг.

²⁵ Как устроено машинное обучение: задачи, алгоритмы и виды machine learning. URL: <https://skillbox.ru/media/code/kak-ustroeno-mashinnoe-obuchenie-zadachi-algoritmy-i-vidy-machine-learning/>.

- *Генерация контента и анализ текстов.* ИИ может создавать тексты, отчеты, статьи и даже музыку. Также он может анализировать текстовую информацию для выявления настроений, мнений и трендов.
- *Продуктовые исследования и разработка.* ИИ может помочь в оптимизации процессов исследования и разработки новых продуктов, прогнозировании их успешности и оптимизации параметров.
- *Научные исследования и инновации.* Искусственный интеллект и машинное обучение имеют значительное воздействие на научные исследования, позволяя ученым обрабатывать огромные объемы данных и анализировать сложные модели. Глубокий анализ данных и автоматизация процессов, осуществляемые с помощью ИИ и МО, становятся ключевыми инструментами для достижения конкурентных преимуществ и научных открытий²⁶.

2.2 Направления использования искусственного интеллекта в диагностике и лечении инфекционных заболеваний

Диагностика, профилактика и лечение инфекционных заболеваний на современном этапе развития медицины остаются весьма сложными задачами. ИИ стал новым инструментом в решении многих вопросов диагностики и лечения бактериальных инфекций. ИИ быстро развивается, помогая решить многие эпидемиологические вопросы, обеспечивая раннее предупреждение, профилактику и контроль вспышек инфекционных заболеваний. Модели машинного обучения обеспечивают очень гибкий способ моделирования и прогнозирования сложных механизмов взаимодействия патогена и хозяина, что имеет решающее значение для всестороннего понимания природы заболеваний. Технология идентификации патогенов на основе машинного обучения и тестирование чувствительности к противомикробным препаратам преодолевают ограничения традиционных методов, значительно сокращают время от взятия образца до определения результата и значительно повышают скорость и точность лабораторных исследований. Кроме того, применение технологий искусственного интеллекта в лечении бактериальных инфекций, особенно при исследованиях и разработке лекарств и вакцин, а также применение инновационных методов лечения, таких как

²⁶ Леонтьев, С.М. Искусственный интеллект и машинное обучение: новые тенденции и применения в бизнесе и научных исследованиях // Вестник магистратуры. 2023;8 (143):58-59.

бактериофаг, обеспечивает новые стратегии улучшения терапии и ограничения резистентности бактерий²⁷.

2.2.1 Применение искусственного интеллекта в эпидемиологическом надзоре за бактериальными инфекционными заболеваниями

Систематизация большого количества данных о заболеваемости определенными инфекционными заболеваниями, виде возбудителя, регионах распространения инфекции, скорости инфицирования и др. эпидемиологических параметров при помощи ИИ позволяет быстро формировать эпидемиологическую картину инфекционных заболеваний, особенно в условиях чрезвычайных ситуаций. Формирование модели динамики инфекционных заболеваний и использование динамических байесовских сетей («являются статистически корректным инструментом для прогнозирования, фильтрации и оценивания текущей модели, предназначенной для описания наблюдаемых данных») не только помогли точно спрогнозировать динамику распространения заболеваний, но и позволили проанализировать развитие вспышек²⁸. Благодаря платформам облачных вычислений ИИ может обрабатывать массивы данных в режиме реального времени и эффективно отслеживать вспышки инфекционных заболеваний.

Широкое признание получила разработка и применение географических информационных систем²⁹. В работе по систематизации эпидемиологической ситуации вирусных заболеваний используют ToxPi * GIS Toolkit, которые позволяют визуализировать и анализировать геопространственные данные в среде ArcGIS³⁰. ArcGIS – комплексная геопространственная платформа для профессионалов и организаций. Это ведущая технология в области геоинформационных систем (ГИС). ArcGIS интегрирует и связывает данные в географическом контексте. Он предоставляет ведущие в мире возможности для создания, управления, анализа, отображения и совместного использования всех типов данных. Организации, использующие ArcGIS для

²⁷ Xiaoyu Zhang, Zhang Deng, Xifan Zhang, Xin Zhang Artificial intelligence applications in the diagnosis and treatment of bacterial infections. *Front. Microbiol.*, 06 August 2024. Sec. Systems MicrobiologyV.15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1449844>.

²⁸ Gao, S., and Wang, H.. Scenario prediction of public health emergencies using infectious disease dynamics model and dynamic Bayes. *Futur. Gener. Comput. Syst.* 2022;127:334-346. doi: 10.1016/j.future.2021.09.028.

²⁹ Wells, J., Grant, R., Chang, J., and Kayyali, R. Evaluating the usability and acceptability of a geographical information system (GIS) prototype to visualise socio-economic and public health data. *BMC Public Health.* 2021;21:2151. doi: 10.1186/s12889-021-12072-1.

³⁰ Fleming, J., Marvel, S. W., Supak, S., Motsinger-Reif, A. A., and Reif, D. M. ToxPi*GIS toolkit: creating, viewing, and sharing integrative visualizations for geospatial data using ArcGIS. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2022; 32: 900-907. doi: 10.1038/s41370-022-00433-w.

понимания и анализа своих данных в географическом контексте, имеют неоспоримое превосходство и преимущество в принятии решений³¹.

Облачное хранилище данных и использование данных поиска в Интернете, таких как Google Flu Trends, демонстрируют потенциал систем эпиднадзора за заболеваниями, основанных на больших объемах данных, для улучшения мониторинга в режиме реального времени³².

В перспективе ожидается увеличение вклада ИИ в бактериальную эпидемиологию. Уже сейчас модели машинного обучения могут заранее прогнозировать риск развития инфекций, вызываемых *Clostridioides difficile*, среди пациентов в крупных больницах, позволяя заблаговременно внедрять профилактические меры до начала развития инфекции³³. Использование возможностей ИИ, а именно статистического анализа – моделирование методом Монте-Карло, позволило выявить влияние межбольничного потока пациентов на передачу метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA-Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) Использование модели восприимчивой инфекции, на примере MRSA, помогло изучить передачу патогенов между больницами, демонстрируя важную ценность ИИ в борьбе с внутрибольничными инфекциями³⁴.

ИИ прокладывает новые пути прогнозирования и профилактики бактериальных инфекций. Технология ИИ объединяет и анализирует огромные объемы сложных данных для обеспечения раннего распознавания и точного прогнозирования вспышек вирусных и бактериальных инфекций. Это оптимизирует меры профилактики и контроля, определяет решения общественного здравоохранения и формирует эффективную тактику борьбы с инфекционными заболеваниями.

2.2.2 Использование искусственного интеллекта в изучении механизма развития бактериальных инфекций

Для понимания природы бактериальных заболеваний огромное значение имеет понимание механизма их развития. Этот процесс представляет собой совокупность различных этапов взаимодействия макро- и микроорганизмов, начиная с процесса проникновения бактерий, их адгезии на

³¹ <https://www.esri.com/ru-ru/arcgis/geospatial-platform/overview>

³² Pfeiffer, D. U., and Stevens, K. B. Spatial and temporal epidemiological analysis in the big data era. *Prev. Vet. Med.* 2015;122:213-220. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.05.012.

³³ Oh, J., Makar, M., Fusco, C., McCaffrey, R., Rao, K., Ryan, E. E., et al. A generalizable, data-driven approach to predict daily risk of *Clostridium difficile* infection at two large academic health centers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2018;39:425-433. doi: 10.1017/ice.2018.16.

³⁴ Lesosky, M., McGeer, A., Simor, A., Green, K., Low, D. E., and Raboud, J. Effect of patterns of transferring patients among healthcare institutions on rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission: a Monte Carlo simulation. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2011; 32: 136-147. doi: 10.1086/657945.

эпителиальной поверхности, распространение гематогенным, лимфогенным, нейрогенными и др. путями, а также иммунный ответ и варианты его взаимодействия организма хозяина с патогенами. Наиболее часто используемыми для понимания развития патогенеза инфекции в организме человека являются модели лабораторных животных. Модели лабораторных животных (биологические модели) применяют для воспроизведения биологических структур, функций и процессов на молекулярном, субклеточном, клеточном, органно-системном, организменном и популяционно-биоценотическом уровнях. Лабораторные животные позволяют моделировать различные биологические процессы, состояния или заболевания, встречающиеся как у человека, так и животных. Это позволяет изучать в эксперименте механизмы их возникновения, особенности течения и исход, воздействовать на течение происходящих процессов. Одним из важных направлений использования биологической модели животных является применение их на доклиническом этапе исследования новых лекарственных препаратов различных фармакологических групп; создание в модельном организме определенного состояния для воспроизведения доказательного направленного фармакологического эффекта вновь созданных препаратов.

Использование лабораторных животных в настоящее время представляет альтернативу ИИ по анализу микробиома, значимого для того или иного процесса в организме человека, изучению патогенеза развития инфекционного процесса, обеспечивая точную и разнообразную биологическую информацию, прогнозированию течения, динамике развития заболевания и предпочтениям по использованию наиболее эффективных лекарственных препаратов. Однако, экспериментальные работы на животных многофакторные по планированию, организации и проведению, дорогостоящие, связаны с этическими моментами, требуют больших знаний участников научных исследований в различных областях науки (биологии, микробиологии, иммунологии, инфектологии, фармакологии, статистике и т.д.), а также практических навыков и опыта работы с лабораторными животными³⁵.

В связи с этим развитие ИИ, а также появление машинного обучения, помогают моделировать и понимать сложные взаимодействия между патогенами и хозяевами без экспериментов на животных.

³⁵ Основные проблемы экспериментальных исследований новых иммунобиологических препаратов на биологических моделях лабораторных животных / Н. В. Богачева, И. В. Зайцева, С. В. Попова, К. Н. Коротаева // Вятский медицинский вестник. 2020;4(68):74-81. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10135.

Для этого в настоящее время возможно применение инструмента PHISTO (pathogen-host interaction search tool).

PHISTO представляет собой доступную через Интернет платформу, которая предоставляет актуальную информацию о взаимодействии патоген-хозяин (PHI). Он обеспечивает доступ к самым последним данным PHI для всех типов патогенов, для которых доступны экспериментально подтвержденные взаимодействия белков с человеком. Платформа также предлагает интегрированные инструменты для визуализации сетей PHI (pathogen-host interaction), теоретико-графического анализа целевых белков человека, BLAST-поиска и интеллектуального анализа текста для обнаружения недостающих экспериментальных методов. PHISTO будет способствовать проведению исследований PHI, которые обеспечат потенциальные терапевтические мишени для инфекционных заболеваний³⁶.

Модели ИИ эффективно воссоздают процессы взаимодействия между бактериями и человеком (животными) при различных метаболических состояниях. Используя для обнаружения *S.aureus* метод флуоресцентной микроскопии и автоматизированного анализа изображений, Rodrigues Lopes et al. выявили, что микроорганизм, выделенный от пациентов с инфекцией костей/суставов, бактериемией и инфекционным эндокардитом, демонстрирует различные проявления инфекционного процесса в разных типах клеток-человека³⁷. Таким образом, применение ИИ и моделей МО дает возможность прогнозировать и моделировать сложные процессы взаимодействия патогена и хозяина, что не только ускоряет процесс исследования, но и снижает его стоимость. Хотя модели искусственного интеллекта не являются полной заменой всем исследованиям на животных, они предоставляют новые способы исследования еще неизвестных областей биомедицинских наук.

2.2.3 Диагностика бактериальных инфекций с использованием ИИ

Процесс диагностики инфекционных заболеваний длительный, трудоемкий и дорогостоящий. Первый этап бактериологического исследования предполагают взятие материала с использованием специальных инструментов в транспортные питательные среды с быстрой доставкой в лабораторию. На данном этапе проводят приготовление мазка с окраской по Граму,

³⁶ Durmuş Tekir S, Çakır T, Ardiç E, Sayılırbaş AS, Konuk G, Konuk M, Sanyer H, Uğurlu A, Karadeniz İ, Özgür A, Sevilgen FE, Ülgen KÖ. PHISTO: pathogen-host interaction search tool. *Bioinformatics*. 2013;29(10):1357-8. doi: 10.1093/bioinformatics/btt137. Epub 2013 Mar 20.

³⁷ Rodrigues Lopes, I., Alcantara, L. M., Silva, R. J., Josse, J., Vega, E. P., Cabrerizo, A. M., et al. Microscopy-based phenotypic profiling of infection by *Staphylococcus aureus* clinical isolates reveals intracellular lifestyle as a prevalent feature. *Nat. Commun.* 2022;13:7174. doi: 10.1038/s41467-022-34790-9.

посев материала на простые, накопительные, дифференциально-диагностические, селективные среды, определяющие условия культивирования и т.д. Анализ морфологии и тинкториальных свойств предполагаемого возбудителя инфекции является одним из важных этапов бактериологического исследования, достаточно часто приводит к диагностическим ошибкам. Внедрение искусственного интеллекта, в частности автоматизированного сканирования мазка, например (AFB-fluorescent acid-fast bacilli) Metasystems (используют на противогрибковые бациллы) и модуля анализа изображений на основе глубокого обучения (Neon Metafer-универсальное программное обеспечение для сканирования предметных стекол, которое обеспечивает автоматизацию различных приложений визуализации в биологической микроскопии), значительно повышает скорость и точность распознавания мазка-негатива на предметных стеклах³⁸. Использование классификатора глубокой нейронной сети (DNN) в сочетании с автоматизированной системой сканирования слайдов сокращает время анализа с нескольких минут примерно до 10 с на слайд³⁹. Кроме того, новая комплексная диагностическая система, состоящая из T-SPOT с компьютерным томографическим анализом изображений на основе DL, позволяет дифференцировать нетуберкулезные микобактериальные и туберкулезные поражения легких⁴⁰. Второй этап бактериологического исследования также предполагает использование автоматизированного оборудования и коммерческих питательных сред для качественного посева биологического материала с целью выделения чистой культуры патогена. В качестве инструмента качественного посева биологического материала на плотные питательные среды в настоящее время используют, например, дилютеры автоматические микробиологические. Разведение и посев при использовании дилютеров полностью автоматизированы и количество суспензии известно в каждой точке чашки Петри. Это повышает точность подсчета колоний, освобождает от дополнительных разведений образца, значительно сокращает время проведения анализа и затраты на расходные материалы.

³⁸ Desruisseaux, C., Broderick, C., Lavergne, V., Sy, K., Garcia, D.-J., Barot, G., et al. (2024). Retrospective validation of MetaSystems' deep-learning-based digital microscopy platform with assistance compared to manual fluorescence microscopy for detection of mycobacteria. *J. Clin. Microbiol.* 62:e0106923. doi: 10.1128/jcm.01069-23.

³⁹ Horvath, L., Hänselmann, S., Mannsperger, H., Degenhardt, S., Last, K., Zimmermann, S., et al. Machine-assisted interpretation of auramine stains substantially increases through-put and sensitivity of microscopic tuberculosis diagnosis. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2020. 125:101993. doi: 10.1016/j.tube.2020.101993.

⁴⁰ Ying, C., Li, X., Lv, S., Du, P., Chen, Y., Fu, H., et al. T-SPOT with CT image analysis based on deep learning for early differential diagnosis of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease and pulmonary tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;125:42–50. doi: 10.1016/j.ijid.2022.09.031.

Третий этап включает использование биохимических тестов, готовых тест-систем для определения биохимической и протеолитической активности патогена, серологических и молекулярно-генетических реакций. На современном этапе развития медицинской микробиологии на данном этапе для идентификации патогенов лаборатории все чаще используют масс-спектрометры различных фирм Bruker (серии Microflex, Autoflex, ultrafleXtreme) и bioMereux (VitekMS). На базе времяпролетного масс-спектрометра LaserToF LT2 Plus (производство SAI) НПФ «Литех» создал первую отечественную систему MS-идентификации микроорганизмов MALDI VastoSCREEN. Все перечисленные приборы обладают достаточной чувствительностью и разрешающей способностью, имеют простой и удобный пользовательский интерфейс.

Однако даже при использовании новых технологий и приборов не всегда возможно избежать недостатков. Так, даже при использовании приборов с хорошими техническими показателями требуется пробоподготовка, нацеленная на выделение и концентрацию диагностически значимых компонентов изучаемого образца, которые отражают таксономическое положение возбудителя. Для получения корректных результатов MALDI-TOF MS необходима только та матрица, которая обеспечивает получение специфических для анализа спектральных характеристик, а следовательно, его «узнаваемость». Программные пакеты, поддерживающие работу масс-спектрометров, обеспечивают статистическую обработку полученных спектров и их сравнение с референтными спектрами только известных микробов. Кроме того, приходится сталкиваться с трудностями идентификации при содержании в образце сразу нескольких микроорганизмов. Данная проблема возникает при диагностике таких биологических образцов как кровь и моча, которые по данным научных исследований в 30% и более процентов случаев содержат полимикробные культуры. Проблема связана и с идентификацией, так называемых «трудно идентифицируемых таксономических единиц», среди которых представители рода *Nocardia* и *Kocuria*, мицелиальных грибов и др.⁴¹.

Однако комплексное использование MALDI-TOF MS в сочетании с ИИ, например, с программным обеспечением ClinProTools (программа, разработанная для обнаружения и оценки биомаркеров) позволяет повысить результативность использования метода.

⁴¹ Бочарова Ю.А., Чеботарь И.В., Маянский Н.А. Возможности, проблемы и перспективы масс-спектрометрических технологий в медицинской микробиологии (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61 (4):249-256.

Комплексное использование уже существующих методов и ИИ нашло свое применение при анализе метода флуоресценции с использованием приложения Findaureus. Мультиспектральные изображения, полученные с помощью флуоресцентных микроскопов, сложны, что затрудняет обнаружение бактерий. С этой целью было использовано специально разработанное приложение Findaureus с открытым исходным кодом, для обнаружения и извлечения важной информации о бактериях *S. aureus*. Эффективность идентификации данного микроорганизма в костной ткани у инфицированной при таком комплексном подходе достигла точности 95%⁴².

Совершенствование использования ПЦР для идентификации бактериальных патогенов стало возможным при использовании технологии ДНК-микрочипов с одновременным алгоритмом принятия решений при помощи машинного обучения (DendrisChips). Данная технология позволяет идентифицировать 11 типов бактерий, связанных с инфекциями дыхательных путей, в течение 4 часов. Эта технология сочетает ПЦР-амплификацию бактериальной 16S-рРНК и гибридизацию специфических олигонуклеотидов на DendrisChips, которые считываются лазерным сканером, тем самым достигая быстрого и точного обнаружения и дифференцировки с точностью более 95%⁴³.

ИИ становятся важным инструментом в диагностике патогенов. Технологические приемы искусственного интеллекта позволяют быстро и точно выявить патоген, снизить вероятность получения ошибочных результатов идентификации, обеспечивая, таким образом, надежность диагностического процесса.

2.2.4 Подбор персонализированной терапии для лечения инфекционных заболеваний при помощи искусственного интеллекта

Одной из глобальных проблем современной медицины, особенно при лечении инфекционных заболеваний, является рост антибиотикорезистентности. Результаты научных исследований дают основания полагать, что к 2050 году 10 миллионов человек во всем мире могут ежегодно страдать от устойчивости к противомикробным препаратам⁴⁴.

⁴² Mandal S, Tannert A, Löffler B, Neugebauer U, Silva LB. Findaureus: An open-source application for locating *Staphylococcus aureus* in fluorescence-labelled infected bone tissue slices. *PLoS One*. 2024 Jan 31;19(1):e0296854. doi: 10.1371/journal.pone.0296854. PMID: 38295056; PMCID: PMC10830009.

⁴³ Senescau, A., Kempowsky, T., Bernard, E., Messier, S., Besse, P., Fabre, R., et al. Innovative DendrisChips® Technology for a Syndromic Approach of *in vitro* diagnosis: application to the respiratory infectious diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2018. 8:77. doi: 10.3390/diagnostics8040077.

⁴⁴ Walsh, T. R., Gales, A. C., Laxminarayan, R., and Dodd, P. C. (2023). Antimicrobial resistance: addressing a global threat to humanity. *PLoS Med*. 20:e1004264. doi: 10.1371/journal.pmed.1004264.

Наиболее значима в здравоохранении проблема устойчивости грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы (ферменты, разрушающие карбапенемные антибиотики).

Количество известных карбапенемаз, по результатам проведенных исследований, постоянно увеличивается. Продуценты наибольшее распространения карбапенемаз (NDM-тип, KPC-тип, OXA-48-тип и VIM-тип) обнаружены в стационарах Санкт-Петербурга, Москвы, Екатеринбурга, Вологды, Мурманска, Кургана, Красноярска, Ижевска и Перми⁴⁵.

Хорошо известна проблема антибиотикорезистентности и в отношении других представителей микробиоты человека: уропатогенных штаммов *E. coli*, *E. faecalis*; госпитальных штаммов *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*⁴⁶.

Изменение уровня устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам предопределяет важность мониторинга антибиотикорезистентности. Для решения проблемы антибиотикорезистентности на помощь также приходит ИИ.

Первым шагом на пути решения проблемы резистентности к антимикробным препаратам является создание баз данных. Так, в ФКУЗ Ростовский-на Дону противочумный институт Роспотребнадзора по результатам мониторинга чувствительности/устойчивости патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выделенных в водоемах г. Ростова-на-Дону и Ростовской области, создал базы данных (БД), которые включают эпидемиологическую информацию о дате и источниках выделения изолятов, результаты видовой идентификации бактериальных штаммов, оценку их чувствительности/устойчивости к антибактериальным препаратам (АБП): БД «Фенотипы антибиотикорезистентности холерных вибрионов различных серогрупп, выделенных на территории Ростовской области» и БД «Спектр микрофлоры открытых водоемов г. Ростова-на-Дону, чувствительность/устойчивость к антибактериальным препаратам»⁴⁷.

В настоящее время в мире существуют такие системы мониторинга антибиотикорезистентности как EARS-Net, CDDEP ResistanceMap, SGSS,

⁴⁵ Лазарева, И. В. Антибиотикорезистентность: роль карбапенемаз / И. В. Лазарева, В. А. Агеев, С. В. Сидоренко // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 320-328. – EDN VBFUNL.

⁴⁶ Михалева, Т. В. Антибиотикорезистентность: современные подходы и пути преодоления (обзор) / Т.В. Михалева, О.И. Захарова, П.В. Ильясов // Прикладная биохимия и микробиология. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 124-132. – DOI 10.1134/S0555109919020119.

⁴⁷ Березняк Е.А., Тришина А.В., Селянская Н.А., Симонова И.Р. Создание баз данных для систематизации результатов мониторинга антибиотикорезистентности // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 4 (325). С. 59–63. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-325-4-59-63>.

NNIS system, ATLAS, SMART, в которых заложена возможность интерактивного анализа и/или представления данных. Одной из перспективных для использования и решения проблемы подбора антибиотиков для эффективного лечения являются системы AMRmap (map.antibiotic.ru) – системы мониторинга антибиотикорезистентности в Российской Федерации, учитывающей опыт использования и ограничения уже существующих аналогичных систем. AMRmap является веб-приложением со свободным доступом, расположенным по адресу <http://map.antibiotic.ru>. Веб-приложение представляет данные, полученные при проведении многоцентровых исследований антибиотикорезистентности НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России совместно с Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Постоянно пополняемая и обновляемая база данных в настоящий момент содержит информацию о чувствительности к широкому спектру антибиотиков более 40 тыс. клинических изолятов бактерий из 72 городов Российской Федерации. Пользователям с общими правами доступен анализ данных до уровня отдельных городов, для пользователей с экспертным доступом – до уровня отдельных лечебно-профилактических учреждений⁴⁸.

Диагностические технологии, направленные на определение спектра устойчивости каждого бактериального изолята, лежат в основе оптимизации лечебного процесса и мероприятий по борьбе с распространением резистентности. Совершенствование методов оценки резистентности становится приоритетной задачей практической медицины. Описаны существующие технологические платформы полногеномного секвенирования для определения генетических детерминант резистентности у бактерий. В основе систем обнаружения детерминант антибиотикорезистентности лежат базы данных известных белковых или нуклеотидных последовательностей. К числу наиболее часто используемых баз данных принадлежат Resfinder, CARD, Bacterial Antimicrobial Resistance Reference Gene Database. Классическим этапом поиска генов резистентности является сверка новых последовательностей с базой данных с учётом разных порогов сходства. Предварительная сборка бактериального генома изучаемого изолята делает результаты поиска генов резистентности более корректными⁴⁹.

⁴⁸ AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности / А. Ю. Кузьменков, И. В. Трушин, А. А. Авраменко [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 84-90.

⁴⁹ Чаплин, А. В. Выявление генов антибиотикорезистентности бактерий в данных полногеномного секвенирования (обзор литературы) / А.В. Чаплин, М. Коржанова, Д.О. Коростин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 11. – С. 684-688. – DOI 10.51620/0869-2084-2021-66-11-684-688.

ИИ точно моделирует сложные взаимодействия между патогеном, хозяином и лекарственными препаратами, выявляя особенности микробной инфекции и оптимизируя дизайн разработки лекарственных препаратов (Рисунок 1).

В области исследований и разработок лекарственных средств применение искусственного интеллекта нарушает границы традиционных исследований, предлагая новые стратегии для преодоления проблемы лекарственной устойчивости. Так, путем объединения высокопроизводительного биофизического анализа и машинного обучения была создана основа для идентификации и прогнозирования биоактивных мишеней противомикробных препаратов, которая успешно выявила взаимосвязь между фенотипом, мишенью и хемотипом, обеспечивая эффективный способ идентификации терапевтических препаратов-кандидатов⁵⁰. ИИ, используя потенциал искусственных нейронных сетей, способных анализировать наиболее выгодные взаимосвязи структуры и активности препарата, помогает разрабатывать лекарственные средства⁵¹.



Рисунок 1 – Технология ИИ в моделировании этапов взаимодействия между патогенными микроорганизмами, человеком и лекарственными препаратами⁵².

⁵⁰ Santa Maria, J. P., Park, Y., Yang, L., Murgolo, N., Altman, M. D., Zuck, P., et al. (2017). Linking high-throughput screens to identify MoAs and novel inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* Dihydrofolate reductase. *ACS Chem. Biol.* 12, 2448–2456. doi: 10.1021/acscchembio.7b00468.

⁵¹ Kleandrova, V. V., and Speck-Planche, A. (2020). The QSAR paradigm in fragment-based drug discovery: from the virtual generation of target inhibitors to multi-scale modeling. *Mini Rev. Med. Chem.* 20, 1357–1374. doi: 10.2174/1389557520666200204123156, 2020.

⁵² Xiaoyu Zhang, Zhang Deng, Xifan Zhang, Xin Zhang Artificial intelligence applications in the diagnosis and treatment of bacterial infections. *Front. Microbiol.*, 06 August 2024. *Sec. Systems Microbiology* V.15. | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1449844>.

В разработке современных лекарственных средств активно используются приемы машинного обучения. Так, применение опорных векторов машинного обучения для анализа геномных, метаболомных и транскриптомных данных позволило установить молекулярный механизм, который различает патогенные и непатогенные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, что необходимо для дифференциации при разработке адресных именно на патогены лекарственных средств⁵³.

Метод машинного обучения и искусственных нейронных сетей может быть использован для успешного поиска ингибитора лейцил-тРНК синтетазы *M. tuberculosis* (LeuRS) и двойных мишеней ингибиторов метионил-тРНК-синтетазы (MetRS). Низкомолекулярные ингибиторы ферментов, необходимых для *M. tuberculosis*, были успешно идентифицированы, что обеспечивает новую стратегию преодоления множественной лекарственной устойчивости при туберкулезе⁵⁴. Кроме того, объединение общедоступных данных по *M. tuberculosis* с машинным обучением не только значительно повышает эффективность поиска лекарств, но и накапливает ценные ресурсы для будущих исследований и разработки новых лекарств против туберкулеза.

Одним из вариантов решения проблемы нарастающей антибиотико-резистентности рассматривают применение фаготерапии. Фаготерапия – метод лечения бактериальных инфекций с использованием бактериофагов. Бактериофаги избирательно, специфично уничтожают бактерии, путем их инфицирования и лизиса, сохраняя при этом нормальную микрофлору организма. Это отличает фаготерапию от противомикробной терапии, способной оказывать негативное действие на микрофлору различных биотопов. Фаготерапия привлекает большое внимание научных сообществ в борьбе с лекарственно-устойчивыми бактериальными инфекциями, однако точное прогнозирование сложных взаимодействий между фагами и их патогенами-мишенями, с одной стороны, бактериофагами и организмом человека, с другой стороны является сложной задачей, решить которую также может ИИ. Qiu et al. с этой целью предложена локальная стратегия K-mer на основе

⁵³ Larsen, P. E., Collart, F. R., and Dai, Y. (2014). Using metabolomic and transportomic modeling and machine learning to identify putative novel therapeutic targets for antibiotic resistant pseudomonad infections. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2014, 314–317. doi: 10.1109/EMBC.2014.6943592.

⁵⁴ Volynets, G. P., Usenko, M. O., Gudzera, O. I., Starosyla, S. A., Balanda, A. O., Syniugin, A. R., et al. (2022). Identification of dual-targeted *Mycobacterium tuberculosis* aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors using machine learning. *Future. Med. Chem.* 14, 1223–1237. doi: 10.4155/fmc-2022-0085.

машинного обучения, которая помогает точно прогнозировать взаимодействие фаг-бактерия⁵⁵.

Для точного определения фагов в качестве терапевтической мишени используют инструмент HostPhinder. Данный инструмент позволяет определить бактериального хозяина для фага путем изучения последовательности его генома. В качестве примера использования инструмента HostPhinder для решения проблемы антибиотикорезистентности *E. coli*, наиболее частого патогена при инфекции мочевыводящих путей, – разработка клинической фаготерапии⁵⁶.

Быстрое развитие ИИ, прогнозирование сложных этапов взаимодействия между бактериями и фагами, способствует возможности использования персонализированного лечения пациентов, что несомненно повышает эффективность терапии.

2.3 Использование искусственного интеллекта для анализа микробиома кишечника человека при различных патологических состояниях

В эру приоритета использования знаний в области медицинской микробиологии и междисциплинарного взаимодействия при решении глобальных вопросов фундаментальной и практической медицины активно используются научные знания о роли микробиоты кишечника человека развитии различных заболеваний. Доказано влияние дисбиоза кишечника на развитие заболеваний кишечника, печени, сердечно-сосудистой системы, различных неврологических расстройств и т.д.

Особую роль в развитии патологических состояний при дисбиозе кишечника играет нарушение метаболизма организма человека. Синтез отдельных метаболитов микробного происхождения, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA-short-chain fatty acids), N-оксид триметиламина (TOR Trimethylamine N-oxide reductase), желчные кислоты, индолы и аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA-branched-chain amino acid) оказывает действие на различные ткани человека, что может быть оценено и предсказуемо при использовании приемов современных технологий, таких как метагеномики, геномики, метаболомики, протеомики и транскриптомики (Рисунок 1).

⁵⁵ Qiu, J., Nie, W., Ding, H., Dai, J., Wei, Y., Li, D., et al. (2024). PB-LKS: a python package for predicting phage-bacteria interaction through local K-mer strategy. *Brief. Bioinform.* 25:bbae010. doi: 10.1093/bib/bbae010.

⁵⁶ Keith, M., Park de la Torriente, A., Chalka, A., Vallejo-Trujillo, A., McAteer, S. P., Paterson, G. K., et al. (2024). Predictive phage therapy for *Escherichia coli* urinary tract infections: cocktail selection for therapy based on machine learning models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 121:e2313574121. doi: 10.1073/pnas.2313574121.

Использование данных метагеномики, включая консорциум MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) consortium ⁵⁷ и проект HMP (Human Microbiome Project, включающий две фазы HMP1 и HMP2) обогатили знания о микробиоте кишечника человека, изменениях процессов метаболизма при качественном и количественном нарушении микрофлоры рассматриваемого биотопа и ее влиянии на физиологию человека.

Доказанным в изменении микробиоты кишечника, а следовательно, и общего метаболизма является действие на организм человека факторов окружающей среды. Машинное обучение имеет большие перспективы для изучения скрытых закономерностей и создания моделей, которые могут точно предсказывать варианты формирования микробиоты кишечника в зависимости от воздействия на него этих факторов.

Изменение характера питания, злоупотребление содержанием в пищевом рационе углеводов, особенности питания в зависимости от региона проживания способствуют нарушению кишечной микробиоты, что приводит к развитию и прогрессированию отдельных заболеваний.

Состав представителей микрофлоры кишечника меняется у лиц с ожирением. У пациентов с диагнозом алиментарное ожирение наблюдается нарушение соотношения Firmicutes / Bacteroidetes, снижено содержание *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Roseburia homini* и *Faecalibacterium prausnitzii*, повышен уровень *Escherichia coli*⁵⁸.

⁵⁷ . Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BA, Forslund K, Hildebrand F, Prifti E, Falony G, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016;535:376–81

⁵⁸ Zhong H, Ren H, Lu Y, Fang C, Hou G, Yang Z, Chen B, Yang F, Zhao Y, Shi Z, et al. Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in prediabetics and treatment-naive type 2 diabetics. *EBioMedicine*. 2019;47:373–83.

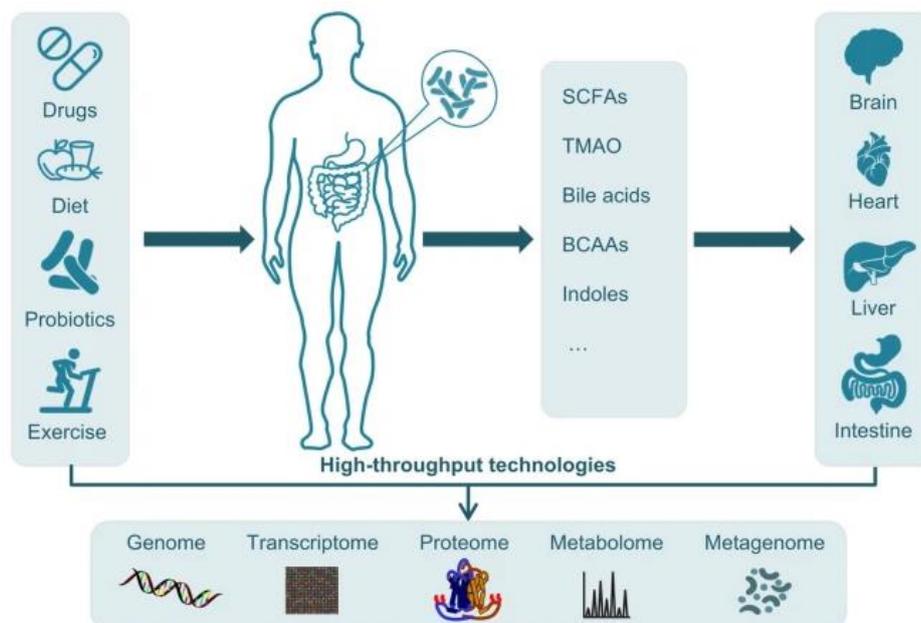


Рисунок 2 – Применение современных технологий в изучении микробиоты кишечника человека⁵⁹

В настоящее время доказано наличие связи между микробиомом кишечника и психическим состоянием организма-человека. Основу этой связи составляют нейротрансмиттеры и другие вещества, вырабатываемые представителями нормальной или измененной микробиоты кишечника и способные оказывать влияние на течение заболевания. Подобная взаимосвязь наблюдается, например, при расстройствах аутистического спектра (РАС). У таких пациентов на фоне неврологических расстройств отмечаются количественными и качественными нарушениями состава кишечной микробиоты⁶⁰.

Нарушение кишечной микробиоты приводит к сбою в функционировании кишечно-мозговой оси и нейроиммунных взаимодействий, обеспечивая предрасположенность к развитию болезни Альцгеймера, Паркинсона, неврологическим нарушениям при коронавирусной инфекции и др.⁶¹

Доказано влияние состава микробиоты кишечника на течение хронических болезней почек (ХБП). Изменение микробиоты кишечника, имеющее место при ХБП, приводит к продукции кишечных уремических токсинов

⁵⁹ Peishun Li , Hao Luo , Boyang Ji and Jens Nielsen. Machine learning for data integration in human gut microbiome. 23 ноября 2022;21(1):241. doi: 10.1186/s12934-022-01973-4. PMID: 36419034; PMCID: PMC9685977.

⁶⁰ Акулинин, Д. А. Влияние микробиоты толстого кишечника на симптоматику расстройств аутистического спектра / Д. А. Акулинин, И. Р. Спицын // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № S2. – С. 222-224.

⁶¹ Маневич, Т. М. Кишечная микробиота, боль, деменция / Т. М. Маневич // Российский журнал боли. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 48-55.

(индоксил сульфата, П-крезил сульфата и др.), которые индуцируют воспаление и усиливают окислительный стресс, провоцируя развитие гломерулярного склероза и интерстициального фиброза и усугубляя снижение функции почек. Микробиота кишечника и воспаление при хронической болезни почек⁶².

Микробные метаболиты (триметиламинооксида, первичные и вторичные желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, метаболиты триптофана, фенилацетилглутамина) активно участвует в развитии, прогрессировании и исходе основных сердечно-сосудистых заболеваний и патологических процессов, таких как атеросклероз, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность⁶³.

Учитывая доказанную роль кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании заболеваний человека, появилась новая терапевтическая стратегия – использование манипуляций с микробиотой кишечника для профилактики и лечения заболеваний. Среди наиболее частых стратегий влияния на микробиом – применение аутопробиотиков, пробиотиков, симбиотиков, метабиотиков, трансплантация кишечной микрофлоры и др.

В качестве альтернативной стратегии – ИИ и машинное обучение. В настоящее время МО широко применяются для анализа микробиома кишечника. МО позволяет изучать новые скрытые закономерности из заданных наборов данных без известных зависимых переменных. В качестве примера на рисунке 3 приведены алгоритмы машинного обучения (характеристики контролируемого и неконтролируемого обучения, кластерный анализ), которые в настоящее время активно используются для анализа микробиома кишечника.

⁶² Т. В. Зуева, Т. В. Жданова, С. Е. Уразлина, Е. В. Кузнецова // Лечащий врач. – 2020. – № 1. – С. 32-35. – DOI 10.26295/OS.2019.48.82.006.

⁶³ Достанко, Н. Ю. Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы / Н. Ю. Достанко, В. Е. Ягур, Т. С. Зыбалова // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 642-652. – DOI 10.34883/PI.2022.14.5.010. – EDN JGHCNF.

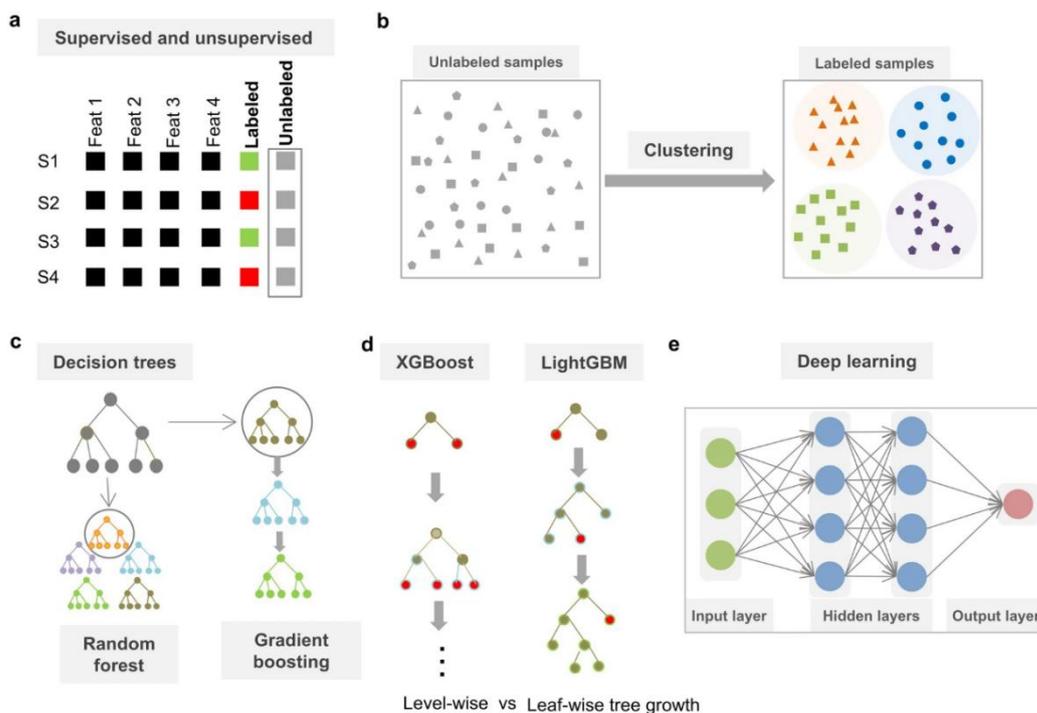


Рисунок 3 – Основные категории алгоритмов машинного обучения для анализа микробиома кишечника: а – характеристики контролируемого и неконтролируемого обучения; б – кластерный анализ⁶⁴

Рассмотрим основные характеристики вышеуказанных вариантов МО. Контролируемое обучение позволяет изучить функцию для сопоставления независимых переменных (признаков) с известной зависимой переменной (называемой меткой) из обучающего набора данных. Методы неконтролируемого обучения просто изучают и обнаруживают новые скрытые закономерности из данного набора данных без зависимой переменной, т. е. без маркировки (на рисунке S1-S4 в строке и Feat1-Feat4 в столбце представлены разные образцы и характеристики соответственно). Для обучения под наблюдением этикетки разных цветов обозначают различные непрерывные значения или классы.

Кластерный анализ, как неконтролируемый метод обучения, просто выявляет новые закономерности из набора данных на основе сходств или различий между исследуемыми выборками. На рисунке 3, образцы разделены на четыре кластера, обозначенные отдельным цветом, с помощью кластеризации по k-средним значениям. Каждый цвет обозначает один кластер:

⁶⁴ Peishun Li , Hao Luo , Boyang Ji and Jens Nielsen. Machine learning for data integration in human gut microbiome. 23 ноября 2022;21(1):241. doi: 10.1186/s12934-022-01973-4. PMID: 36419034; PMCID: PMC9685977.

c – взаимосвязь между деревьями принятия решений, RF (Random forest) и градиентным усилением (Gradient boosting); d – сравнение XGBoost и LightGBM. XGBoost разбивает дерево по уровням (Level wise), в то время как LightGBM разбивает дерево по листьям (Leaf wise tree growth). Узел принятия решения, выделенный красным цветом, представляет узел, который может быть разделен на дочерние узлы на каждом уровне; e – глубокое обучение. В архитектуре глубокой нейронной сети несколько (здесь два) скрытых слоя (синий цвет), каскадно-соединённых между входным (зеленый цвет) и выходным слоями (красный цвет). Каждый из этих уровней принимает входные данные от предыдущего уровня и преобразует данные в более абстрактную форму в качестве выходных данных для следующего уровня

В отличие от неконтролируемого обучения, подходы к контролируемому обучению изучают и выводят функцию из входных данных, которые обычно состоят из независимых переменных (т. е. признаков) и зависимых переменных во всех выборках. Для контролируемого обучения известные зависимые переменные в обучающем наборе данных используются для разработки модели МО, которая потенциально способна предсказывать результаты новых образцов. Когда зависимые переменные являются категориальными, модель МО может применяться для задач классификации. Поскольку зависимые переменные являются непрерывными, их можно использовать для регрессионных задач. Методы МО на основе деревьев решений широко применяются в исследованиях кишечной микробиоты, такие как random forest (RF), light gradient boosting machine (LightGBM) и extreme gradient boosting decision trees (XGBoost), благодаря их высокой производительности, простоте использования и интерпретации.

В машинном обучении среди наиболее используемых вариантов для принятия решений применяют алгоритм дерева решений; случайный лес; градиентный бустинг, глубокая нейронная сеть. В дополнение к вышеупомянутым алгоритмам обучения без учителя и под наблюдением, обучение под присмотром и с подкреплением успешно применяется в биологических исследованиях. Наиболее известным применением обучения с подкреплением является AlphaGo masters the classic game of Go.

Выше представленные приемы и алгоритмы МО успешно используют для анализа данных о микробиоме кишечника, в том числе для выявления скрытых закономерностей и точных биомаркеров риска развития таких

заболеваний, например, как рак толстой кишки⁶⁵, сердечно-сосудистых заболеваний⁶⁶, сахарного диабета 2 типа⁶⁷, инфекционных заболеваний и др.

Приемы МО позволяют решить проблему подбора персонализированных терапии и питания пациентов. Организм человека индивидуален, имеет свои генетические и фенотипические особенности, следовательно, может по-разному реагировать на различные варианты лечения, в том числе, диету. Приемы ИИ активно применяются для предсказания индивидуальной реакции на терапию и рекомендуемую диету. С этой целью была разработана регрессионная модель прогнозирования возможного количества сахара в крови при различном рационе питания, микробиоме кишечника и т.д.⁶⁸; на основе профилей кишечной микробиоты создана радиочастотная модель, которая способна прогнозировать эффективность лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнью Крона, язвенным колитом) препаратом на основе химерных моноклональных мышиных – инфликсимабом⁶⁹; при помощи RF-классификатора была доказана возможность предсказать иммунный ответ на терапию рака и метостазов у пациентов с меланомой⁷⁰. Все выше сказанное указывает на то, что микробиота кишечника может служить прогностическими биомаркерами для оценки эффективности лечения.

Таким образом, благодаря накоплению больших объемов данных о кишечной микробиоте МО поможет в идентификации новых бактериальных геномов и белков труднокультивируемых микроорганизмов. Эти знания будут использованы при разработке новых лекарств, индивидуальном подборе здорового питания, персонализированной терапии пациентов. С учетом большого количества факторов, от которых зависит микробиота кишечника в перспективе ИИ будет использован для разработки прогностической модели кишечной микробиоты и диагностических биомаркеров, специфичных

⁶⁵ Yu J, Feng Q, Wong SH, Zhang D, Liang QY, Qin Y, Tang L, Zhao H, Stenvang J, Li Y, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. 2017;66:70–8.

⁶⁶ Aryal S, Alimadadi A, Manandhar I, Joe B, Cheng X. Machine learning strategy for gut microbiome-based diagnostic screening of Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020;76:1555–6.

⁶⁷ Peng H, Long F, Ding C. Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2005;27:1226–38.

⁶⁸ Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, et al. Personalized Nutrition by Prediction of glycemic responses. *Cell*. 2015;163:1079–94.

⁶⁹ Zhou Y, Xu ZZ, He Y, Yang Y, Liu L, Lin Q, Nie Y, Li M, Zhi F, Liu S, et al. Gut microbiota offers universal biomarkers across ethnicity in inflammatory bowel disease diagnosis and infliximab response prediction. *mSystems*. 2018;3(1):e00188-17.

⁷⁰ Limeta A, Ji B, Levin M, Gatto F, Nielsen J. Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. *JCI Insight*. 2020.

не только для отдельно взятой популяции географического региона, но и, возможно, для отдельно взятой этнической группы.

2.4 Использование искусственного интеллекта для анализа микробиома репродуктивных органов малого таза женщины при различных патологических состояниях

Роль микробиома биотопа влагалища, цервикального канала, матки активно изучается на современном этапе развития науки также с использованием современных технологий искусственного интеллекта.

Данные научных исследований позволяют сделать заключение об использовании ИИ и МО в вопросах изучения состава и генома микрофлоры репродуктивных органов малого таза женщины; определения факторов риска развития и прогрессирования заболеваний; вопросах прогнозирования исходов патологических состояний, результата применения этиологической терапии, основанной на модели оптимального взаимодействия «препарат-патоген-организм женщины».

Так, известны работы о влиянии микрофлоры влагалища на развитие преждевременных родов (ПР). Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что преждевременные роды являются одно из причин неонатальной смерти. Chakoory O. С соавт., используя ИИ, проанализировали данные вагинальной метагеномики для точной характеристики структуры микробиома⁷¹. В результате, использования глубинной нейронной сети для анализа клинических, микробиологических, в том числе демографических данных, установили, что для прогнозирования ПР следует принимать во внимание общее разнообразие микробиоты влагалища, а не конкретные виды микроорганизмов.

Для обработки данных результатов мультимплексной ПЦР, проведенной в режиме реального времени, а также секвенирования идентифицированных представителей микробиоты влагалища у женщин с бактериальным вагинозом были использованы алгоритмы МО (гибридные диагностические модели Decision tree (DT), random forest (RF) и support vector machine (SVM)), которые позволили получить представление о микробном профиле и соотношении основных представителей в биотопе влагалища при соответствующем патологическом состоянии. Было установлено, что частота выделения

⁷¹ Chakoory O, Barra V, Rochette E, Blanchon L, Sapin V, Merlin E, Pons M, Gallot D, Comtet-Marre S, Peyret P. DeepMPTB: a vaginal microbiome-based deep neural network as artificial intelligence strategy for efficient preterm birth prediction. *Biomark Res.* 2024 Feb 14;12(1):25. doi: 10.1186/s40364-024-00557-1.

Lactobacillus crispatus и *Lactobacillus jensenii* были значительно снижены у пациенток с БВ по сравнению со здоровыми женщинами, в то время как у *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, BVAB2 (Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium 2), *Megasphaera* типа 2, *Prevotella bivia*, и *Mycoplasma hominis* были значительно увеличены. Модель микробного профиля, характеризующего состояние вагиноза, построенная с использованием машинного алгоритма опорных векторов, достигла превосходных результатов прогнозирования (площадь под кривой: 0,969, чувствительность: 90,4%, специфичность: 96,1%). Используемая модель SVM-BV авторами исследования рекомендована для женщин с оценкой по Nugent от 4 до 6 баллов как более надежная и чувствительная⁷².

Алгоритмы машинного обучения активно используются для прогнозирования послеоперационных осложнений.

Осложнения после операций могут привести к ухудшению состояния пациента, увеличению затрат на лечение и даже смертельному исходу. Для прогнозирования осложнений после операции Кузнецовой О.Ю. и соавт. были исследованы модели машинного обучения, включающие логистическую регрессию, метод дерева решений, метод случайного леса, метод k-ближайших соседей, метод опорных векторов, многослойный перцептрон с предварительно подобранной архитектурой и метод ансамбля средневзвешенного голосования. В процессе исследования была проведена предобработка обезличенных данных пациентов, отобраны информативные показатели и обучена ансамблевая модель машинного обучения. В результате работы ансамблевого метода (средневзвешенного голосования – жесткого голосования) удалось повысить уровень прогнозирования послеоперационных осложнений с точностью до 78,8 %⁷³.

Методы математического моделирования были использованы и при анализе тяжести послеоперационного течения инфекции хирургической акушерской раны после операции кесарево сечение на основании установления взаимосвязи составе микробиоты и количестве дней госпитализации пациенток при разработке «Способа определения степени тяжести состояния пациенток с инфекцией хирургической акушерской раны по балльной

⁷² Lu S, Li Z, Chen X, Chen F, Yao H, Sun X, Cheng Y, Wang L, Dai P. Vaginal microbiota molecular profiling and diagnostic performance of artificial intelligence-assisted multiplex PCR testing in women with bacterial vaginosis: a single-center experience. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 Apr 5;14:1377225. doi: 10.3389/fcimb.2024.1377225.

⁷³ Кузнецова, О. Ю. Реализация ансамблевого метода машинного обучения для прогнозирования послеоперационных осложнений / О. Ю. Кузнецова, Р. Н. Кузнецов, А. В. Кузьмин // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. – 2023. – № 2(46). – С. 193-202. – DOI 10.21685/2227-8486-2023-2-13.

оценке микробиологических показателей». По результатам исследования было установлено, что наиболее значимыми микроорганизмами, которые влияют на течение инфекции на передней брюшной стенке являются микроорганизмы, выделенные бактериологическим методом: *S. epidermidis*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *K. pneumonia*, *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *Candida* spp. При выявлении данных микроорганизмов в определенном количестве, определенному уровню содержания данных патогенов в биологическом материале присваивается определенное количество баллов: 1 балл – при количестве 10^{3-4} КОЕ/мл, 2 балла – при количестве 10^{5-6} КОЕ/мл и 3 балла – при количестве 10^7 и выше КОЕ/мл. Баллы суммируют для всех выявленных микроорганизмов. По сумме баллов определяют степень тяжести состояния пациентки: 1-8 баллов – легкая степень тяжести, 9-16 – средняя степень тяжести, 17-24 – тяжелая степень тяжести. Разработанный при использовании методов математического моделирования (критерия Манна-Уитни, согласия χ^2 (хи-квадрат), Фишера; однофакторного регрессионного анализа) способ позволяет достоверно определять степень тяжести состояния пациенток с инфекцией акушерской хирургической раны, формировать группы пациенток для индивидуального подхода диагностических и лечебных мероприятий⁷⁴.

*Работа выполнена при поддержке грантов: ФГБОУ ВО Кировский ГМУ
Минздрава России (1-2024-ГРАНТ); программы УМНИК
(договор № 18682ГУ/2023)*

⁷⁴ Богачева Н.В., Старикова Д.В., Хасаншина З.Р., Смертина М.Л. // Способ определения степени тяжести состояния пациенток с инфекцией акушерской хирургической раны по балльной оценке микробиологических показателей. – Патент на изобретение RU2818975C2. – Публикация 2024.05.08.

Глава 3. Роль искусственного интеллекта в диагностике аутоиммунных заболеваний

3.1. Использование искусственного интеллекта в диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний

В последние годы отмечается рост аутоиммунных патологий. Популяционное исследование с участием 22 млн. человек показало, что аутоиммунные расстройства в настоящее время поражают примерно 1 из 10 человек⁷⁵. Аутоиммунные заболевания (АИЗ) возникают при нарушениях в иммунной системе, в результате чего она ошибочно атакует здоровые клетки организма. Заболеваемость аутоиммунной патологией неуклонно увеличивается с различной скоростью по отдельным нозологиям. Ученые Великобритании изучили частоту и распространенность аутоиммунных заболеваний с учетом пола, возраста, социально-экономического статуса, сезона и региона, а также оценили показатели совместного возникновения аутоиммунных заболеваний. Проанализированы электронные медицинские карты из Clinical Practice Research Datalink 22 009 375 человек, полученные с 2000 по 2019 год⁷⁶. Впервые диагноз аутоиммунного заболевания за этот период времени был выставлен 625 879 (63, 9%) женщинам и 352 993 (36,1%) мужчинам. Средний возраст пациентов составил 54 года. Наибольший прирост заболеваемости наблюдался по следующим нозологиям: целиакия, синдром Шегрена, болезнь Грейвса. В то же время зафиксировали снижение заболеваемости пернициозной анемией и тиреоидитом Хашимото. Однако возрастает роль развития полигландулярного синдрома. У пациента с одним аутоиммунным заболеванием возникает предрасположенность возникновения другого. В частности, синдром Шегрена, системная красная волчанка и системная склеродермия часто сочетаются друг с другом. Лица с диабетом 1 типа в детском возрасте также имеют значительно более высокие показатели болезни Аддисона, целиакии, тиреоидита Хашимото и болезни Грейвса. Рассеянный склероз имеет низкий уровень совместного возникновения с другими аутоиммунными заболеваниями. Социально-экономические, сезонные, региональные различия, генотипические особенности индивидуума,

⁷⁵Искусственный интеллект на пороге лаборатории/С.А. Евгина, А.В. Гусев, М. Б. Шаманский, М.А. Годков//Лабораторная служба. – 2022. - № 11. – С.18-26.

⁷⁶Stafford I, Kellermann M, Mossotto E, Beattie R, MacArthur B, Ennis S. A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases//NPJ Digit Med. 2020;3(1). <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0229-3>

наблюдаемые среди нескольких аутоиммунных расстройств, указывают на участие факторов окружающей среды и генетической предрасположенности в патогенезе заболеваний. Дальнейшие исследовательские мероприятия будут направлены на выяснение первопричин этих состояний, что позволит приступить к разработке целенаправленных вмешательств для уменьшения влияния экологических факторов риска. Имеющиеся алгоритмы диагностики аутоиммунных заболеваний являются дорогостоящими, сложными и длительными. Поэтому разработка комплекса технологических решений с акцентом на машинном обучении (МО) является актуальной⁷⁷.

Цель: оценка роли искусственного интеллекта (ИИ) в диагностике аутоиммунных патологий.

Задачи:

1. Изучить аспекты производственной деятельности лаборатории, имеющие типовые решения на основе ИИ.
2. Анализировать примеры научных исследований с использованием технологий ИИ, ускоряющие развитие персонализированной медицины, поиск новых биомаркеров и научной информации.
3. Рассмотреть области применения ИИ: в управлении назначениями, когда модель на основе МО рекомендует список лабораторных тестов, предсказывает категорию значений теста по результатам других тестов; на аналитическом этапе, как помощь в контроле качества и замена обычной микроскопии на анализ цифровых изображений с готовыми заключениями; в интерпретации результатов исследований с помощью систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР).
4. Оценить преимущества применения МО, указывающие на его высокую точность и скорость по сравнению с традиционными способами для диагностики, оценки риска, прогноза аутоиммунных заболеваний.

Внедрение технологий ИИ в медицину ускоряется, поднимая вопросы этики, регулирования, качества данных, компетенции и готовности к изменениям медицинского персонала. Разработка программных медицинских изделий на основе ИИ требует ответственности специалистов лабораторий в предоставлении стандартизованных и качественных данных, инициативной постановке задач, сотрудничестве с IT-специалистами и врачами клинических специальностей.

⁷⁷ Алпайдин Э. Машинное обучение: новый искусственный интеллект. - М.: Точка. - 2017. - 100 с.

Общим принципом диагностики аутоиммунных заболеваний является обнаружение аутоантител или сенсibilизированных лимфоцитов, однако наличие указанных факторов может наблюдаться у здоровых лиц и у пациентов с аутоиммунным процессом без клинического проявления, что вносит некоторые сложности диагностики.

Диагностика аутоагрессии возможна при наличии следующих критериев:

1. прямое доказательство циркулирующих или связанных аутоантител или сенсibilизированных лимфоцитов, направленных против антигена, ассоциированного с данным заболеванием;
2. повышенное содержание в сыворотке иммунных комплексов или наличие их в тканях, лимфоцитарная инфильтрация ткани;
3. идентификация аутоантигена, против которого направлен иммунный ответ;
4. перенос аутоиммунного процесса лимфоцитами или с помощью сыворотки, содержащей АТ;
5. возможность создания экспериментальной модели заболевания с соответствующими морфологическими нарушениями путем переноса сыворотки или лимфоцитов.

Среди всех показателей, определяемых при постановке диагноза АИЗ, выделяют неспецифические, появление которых возможно в условиях любого типа неспецифического воспалительного или иммунного процесса, и специфические, появление которых характерно только при органоспецифических АИЗ⁷⁸.

3.2. Алгоритм лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний

Для унификации алгоритма лабораторной диагностики Международное общество иммунологов и эндокринологов установило порядок исследования по нумеризации тестов⁷⁹.

3.2.1 Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ)

Системная красная волчанка (СКВ), склеродермия и системный склероз, синдром. Шегрена, воспалительные миопатии, смешанное заболевание

⁷⁸ Muehlematter U, Daniore P, Vokinger K. Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe(2015—20): a comparative analysis//The Lancet Digital Health. 2021; 3 (3):195-203. [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(20\)30292-2](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(20)30292-2)

⁷⁹ Методическое руководство по лабораторной диагностике аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний/Под общей редакцией С.В. Лапина. – М., 2017. – 70 с.

соединительной ткани, синдром Рейно, CREST-синдром, ювенильный олигоартрит

При СКВ и других СЗСТ иммунный ответ направлен против нуклеопротеиновых антигенов, то есть комплексов нуклеиновых кислот и белков. Эти эндогенные нуклеопротеиновые комплексы образуются в ходе процесса апоптоза эпителиоцитов и напоминают чужеродные вирусные частицы. Хотя вопрос о значении апоптоза при СЗСТ не решен, доказано, что ускорение процессов апоптоза под действием ультрафиолетового облучения, вирусных инфекций и лекарственных препаратов запускает аутоиммунные ответы при СКВ. При апоптозе основные антигены антител конденсируются в апоптотических тельцах, которые становятся мишенью для аутоантител. В настоящее время описаны около 200 разновидностей антител к нуклеопротеинам и рибонуклеиновым кислотам, которые получили название антинуклеарные антитела (АНА). Для их выявления используются тест нРИФ на эпителиальной клеточной линии Her-2, который в российской литературе называется «антинуклеарный фактор» или АНФ. Международные рекомендации⁸⁰ признают этот тест наиболее чувствительным методом выявления АНА.

Учитывая разнообразие мишеней аутоантител, основным методом обнаружения АНА является непрямая РИФ, после проведения которой используются другие методы выявления антител, прежде всего иммуноблот. Методы скринингового выявления АНА (АНА-скрин например), основанные только на ИФА и иммунохимии, могут быть недостаточно чувствительны для диагностики СКВ и других заболеваний. АНА не обладают цитотоксическим действием на клетки человека, однако, иммунные комплексы способны запускать воспаление в местах, где сосуды особенно тонкие, в том числе в почках, коже, ЦНС, синовии, плевре. Отложения аутоантител в почках или коже могут быть выявлены с помощью прямого иммуофлюоресцентного исследования, которое является одним из методов диагностики СЗСТ (**тест 01.02.15.315**).

Новые диагностические критерии СКВ (ACR/EULAR2019) значительно расширяют роль иммунологических лабораторных тестов в постановке диагноза. Прежде всего, АНФ на Her-2 клетках (**тест 01.02.15.005**) используется в качестве критерия отбора пациентов для дальнейшей диагностики, а отсутствие титров антител исключает диагноз. В качестве критериев СКВ

⁸⁰ Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C. et al. International Recommendations for the Assessment of Autoantibodies to Cellular Antigens Referred to as Anti-Nuclear Antibodies/Annals of the Rheumatic Diseases, 2014. - №73. – P.17-23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-20386>

используются антитела к дсДНК (тест 01.02.15.124), антител к Sm (тест 01.02.15.165), антифосфолипидные антитела (тест 01.02.15.875) и гипокомплементемия (тест 01.02.15.715), а также теста Кумбса (тест 01.02.15.890) подтверждения аутоиммунного гемолиза. Для диагностики других СЗСТ также используются иммуноблот при склеродермии (тест 01.02.15.535) и иммуноблот при воспалительных миопатиях (тест 01.02.15.320).

Тест 01.02.15.005 Антинуклеарный фактор (АНФ) на клеточной линии Нер2 (нРИФ)

Антинуклеарные антитела обнаруживаются благодаря их связыванию с внутриклеточными антигенами перевиваемой линии клеток эпителия человека (Нер-2). Антинуклеарный фактор один из основных скрининговых тестов при всех АИЗ. Содержание антител оценивается в виде титра сыворотки, чем он выше – тем антител больше. АНФ в титре 1:80 отмечается у 30% здоровых лиц. Титры 160-320 могут отмечаться у 1-5% здоровых лиц, в титрах 640 и более указывает на высокую вероятность СЗСТ, прежде всего СКВ. Кроме титра сыворотки, при положительном результате анализа описывается тип свечения ядра и цитоплазмы клетки. Тип свечения обусловлен широким спектром антител, которые находят свои мишени внутри клетки. В соответствии с международной номенклатурой ICAP описано 30 типов (АС-#) свечения, однако в клинической практике чаще всего встречается несколько основных вариантов (табл. 1)

Таблица 1

Типы свечения клеточных структур

Тип свечения	АС-#	Мишени антител	Заболевания
Гомогенный/ Периферический	АС1/ АС11,12	Хроматин (дсДНК, гистоны)	СКВ, склеродермия, аутоиммунные болезни печени
Гранулярный	АС4,5	Нуклеопротеины(RNP,Sm,SS-A)	СКВ,ДКВ,РА,юРА, с.Шегрена
Ядрышковый	АС8-10	Антигены ядрышка	Диффузная склеродермия
Центромерный	АС3	Центромера в хромосоме(CENP)	Локализованная склеродермия
Цитоплазматический	АС15-20	Антигены цитоплазмы	Аутоиммунные болезни печени
Точки в ядре	АС6,7	Нуклеопротеины	Аутоиммунные болезни печени
Митохондриальный	АС21	Митохондрии	ПБЦ

Иногда могут быть одновременно описаны 2 типа свечения, при котором один в низких титрах маскирует другой. При выявлении положительного результата АНФ необходимо установить антигенные мишени антинуклеарных антител с помощью выявления антител к дсДНК и ряда иммуноблотов, выявляющих антинуклеарные антитела (тесты 01.02.15.165/535/320).

Тест 01.02.15.245 Скрининг системных заболеваний (АНФ и ЭНА (ENA)-скрин)

Представляет собой комбинацию АНФ и ИФА-теста для обнаружения антител к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭНА) - **Тест 01.02.15.160**. ЭНА – легко растворимые компоненты ядра клетки, которые могут утрачиваться из эпителиальной клетки линии Her-2 при ее фиксации. В том случае (не более 3-5%), если антинуклеарные антитела направлены только к ЭНА-антигенам, АНФ будет ложно-отрицательным. При диагностике СЗСТ данное комбинированное обследование обладает чувствительностью 98-99%, что позволяет использовать его для исключения диагноза СЗСТ (скрининга) в случае неясной клинической картины.

Тест 01.02.15.124 Антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) IgG (тест второго поколения)

Антитела к дсДНК являются одним из основных серологических показателей при СКВ (20 - 40% случаев). Тест ИФА второго поколения «DNA-NcX», основанный на комплексе дсДНК и нуклеосом, обеспечивает чувствительность 60-70% при высокой специфичности, в то время как традиционные тесты первого поколения могут давать ложноположительные результаты. В соответствии с рекомендациями⁸¹ при положительном результате ИФА теста должен быть проведен тест подтверждения специфичность антител на клетках *Crithidia luculia* (тест 01.02.15.905). Антитела к дсДНК участвуют в патогенезе поражения почек при СКВ. Так как почечная мембрана и дсДНК отрицательно заряжены, то положительно-заряженные антитела реагируют с почечной мембраной, что приводит к развитию гломерулонефрита. Целесообразно выявлять антитела к дсДНК совместно с АНФ, антителами к кардиолипину и нуклеосомам (тесты 01.02.15.005/130/230/425/435). Регулярные измерения антител к дсДНК и гипокомплементемия (тест 01.02.15.715) используются не реже, чем 1 раз в 3 месяца для оценки активности СКВ.

⁸¹ Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C. et al. International Recommendations for the Assessment of Autoantibodies to Cellular Antigens Referred to as Anti-Nuclear Antibodies/Annals of the Rheumatic Diseases, 2014. - №73. – P.17-23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-20386>

Тест 01.02.15.425 Антитела к нуклеосомам класса IgG (тест второго поколения)

Нуклеосомы, представляют собой структурные единицы хроматина, состоящие из ДНК и гистоновых белков. По современным представлениям они являются основной мишенью иммунного ответа при СКВ и отмечаются в 50-60% случаев классической СКВ с поражением внутренних органов и почек. Использование тестов 2 генерации позволяет избежать перекрестных реакций с другими антигенами.

Тест 01.02.15.925 Антитела к лимфоцитам класса IgG

Антитела к лимфоцитам направлены к поверхностным антигенам лимфоцитов, указывают на риск лимфопении при системной красной волчанке и отмечаются у 30-40% больных СКВ, поэтому их относят к числу частых маркеров этого заболевания. Антитела к лимфоцитам также возникают при лимфопениях после гемотрансфузий, трансплантации и ВИЧ инфекции.

Тест 01.02.15.165 Иммуноблот антинуклеарных антител

Иммуноблот антинуклеарных антител представляет собой основной метод определения специфичности антител при положительном результате АНФ. Этот метод характеризует высокая специфичность обследования. С его помощью выявляются антитела к 15 различным внутриклеточным антигенам. Некоторые из них обычно встречаются изолированно, некоторые отмечаются сочетано (табл. 2).

Таблица 2

Внутриклеточные антигены

Антигены	Заболевания	Антигены	Заболевания
Sm (Smith)	Критерий СКВ	snRNP/Sm	С-м Шарпа, СКВ
SS-A (52 и 60 кДа)	СКВ, ДКВ, с-м Шегрена	Гистоны	СКВ, склеродермия
SS-B	СКВ, с-м Шегрена	Scl-70	Склеродермия
PCNA	Волчаночный нефрит	PM-Scl	Склеродермия/миозит
Рибосомы (Ribo P)	Люпоидный церебрит	CENP-B	Склеродермия, СШ
Нуклеосомы	Волчаночный нефрит	Jo-1	Полиммиозит
дсДНК	Критерий СКВ	AMA-M2	Билиарный цирроз, СШ

Специфичность антинуклеарных антител даже при высоких титрах АНФ удается установить далеко не всегда, поскольку остаются неохарактеризованными ряд антигенов антинуклеарных антител. Отрицательный результат иммуноблота в этом случае не исключает диагноза СЗСТ. Ряд антинуклеарных антигенов определяются с помощью других иммуноблотов, выявляющих антинуклеарные антитела при воспалительных миопатиях – (тест 01.02.15.320) и иммуноблоте антинуклеарных аутоантител при склеродермии (тест 01.02.15.535).

Тест 01.02.15.535. Иммуноблот антинуклеарных антител при склеродермии

Метод выявления основных (Scl-70 и CENP-B), а также ряда минорных антител (в том числе PM-Scl и RNAPol), которые определяют особенности клинической картины диффузной склеродермии, а также определяют активность и прогноз этого заболевания (табл. 3).

Таблица 3

Аутоантигены при аутоиммунных заболеваниях

Антигены	Заболевания	Антигены	Заболевания
Scl-70	Системный склероз	Фибриллярин	Склеродермия
CENP A и CENP B	CREST-синдром	NOR90	Малоспецифичен
PM-Scl (75/100)	Склеродерма/миозит	Th/To	Локализованная склеродермия
RNPPoIII(RP11/RP155)	Поражение внутренних органов	Ku	Склеродермия/СКВ

Тест 01.02.15.1340. Антитела к SSA-антигену (болезнь/синдром Шегрена)

Антитела к Ro60/SS-A относятся к частым антинуклеарным антителам. Они не являются абсолютно специфичными для болезни/синдрома Шегрена (встречаются также при других системных заболеваниях соединительной ткани), однако являются важным диагностическим маркером, который входит в диагностические критерии болезни Шегрена ACR/EULAR 2016.

Тест 01.02.15.1330. Антитела к фодрину классов IgG и IgM (болезнь/синдром Шегрена)

Антитела к альфа-фодрину выявляются на ранних стадиях болезни Шегрена, иногда до появления антител к SS-A и SS-B. Тестирование предпочтительно сочетать с другими тестами.

Тест 01.02.15.320. Антитела при воспалительных миопатиях: антитела к Mi-2, Ku, PM-Scl 75, PM-Scl 100, антисинтеазные антитела (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ) (табл. 4).

Таблица 4

Антигены при воспалительных миопатиях

Антигены	Заболевания	Антигены	Заболевания
Mi-2	Дерматомиозит	PM-Scl 75/100	Полимиозит и склеродерма
Jo-1	Антисинтеазный синдром: фиброз легких, «рука механика»	SRP	Некротизирующая миопатия, поражение сердца
Ku	Полимиозит при СКВ	OJ, EJ, PL-7, PL-12	Антисинтеазный синдром

Тест 01.02.15.315. Иммунофлюоресцентное исследование биопсий кожи (IgG, IgA, IgM, C3, C1q) – материал в транспортной среде

В диагностике пузырных дерматозов этот тест обладает почти 100% чувствительностью и является «золотым стандартом» обследования. При системных заболеваниях прежде всего СКВ, может быть обнаружена «волчаночная полоска», представляющая отложения IgM, IgG и факторов комплемента по базальной мембране при СКВ. При васкулитах в мелких сосудах дермы отмечаются отложения иммунных комплексов и комплемента. Можно выявить отложения IgA в сосудах дермы при пурпуре Шенлейн-Геноха. Для исследования следует брать биопсию неповрежденной кожи рядом с высыпным элементом с участков кожи закрытых от солнца. Необходим развернутый эпикриз.

3.2.2 Аутовоспалительные заболевания (АВЗ)

Периодическая болезнь, семейная средиземноморская лихорадка, дефицит мевалонаткиназы, синдром Макла-Уэльса (MWS), криопирин-ассоциированные периодические синдромы, TRAPS-синдром, синдром Блау, синдром Маджида и ряд других.

Под термином АВЗ понимают воспалительные заболевания, сопровождающиеся выраженной активацией врожденной иммунной системы. В основе патогенеза наследственных периодических лихорадок находятся

варианты генов регуляторов системы воспалительного ответа, нарушение работы которых приводит к повторяющимся эпизодам системных воспалительных реакций, обусловленных выработкой ряда цитокинов, прежде всего IL-1 β . В отличие от АИЗ, при АВЗ отсутствует синтез аутоантител, а молекулярно-генетическая диагностика является основным методом постановки диагноза. Еще одна группа заболеваний, которые обладают сходным патогенезом, однако не имеют известных серологических или генетических маркеров, это заболевания, сопровождающиеся синдромом макрофагальной активации, к которым относят системную форму ювенильного артрита, болезнь Стилла взрослых, гемофагоцитарные и гиперферритинемические синдромы, характеризующиеся синдромом высвобождения цитокинов. Важными методами их диагностики является выявление характерных иммунологических биомаркеров, таких как IL-18 (тест 01.02.15.1510), кальгранулин (S100 A8/A9) (тест 01.02.15.1710), неоптерин (тест 01.02.15.470) а также анализ гликированного ферритина (тест 01.02.15.506). К АВЗ, которые проявляются характерным иммунным воспалением, также относят HLA-1-ассоциированные заболевания, обусловленные носительством ряда аллелей HLA 1 класса, таких как HLA-B27 (тест 01.02.15.307) HLA-B51 (тест 01.02.15.1185) HLA-Cw6 (тест 01.02.05.265) и HLA-A29 (тест 01.02.05.280).

Тест 01.02.15.1175. Генодиагностика семейной средиземноморской лихорадки (ССЗЛ)

Средиземноморская лихорадка (FMF) является наиболее частым системным аутовоспалительным наследственным заболеванием, которое сопровождается рецидивами асептической лихорадки неясного генеза с серозитом, абдоминальной болью, артритом, рожеподобными высыпаниями и головной болью. Часто заболевание осложняется амилоидозом и поражением почек. Причиной большинства случаев является гомозиготные (такие как M694V) или компаундные гетерозиготные варианты в 2,3,5,10 экзонах гена MEFV (белок пирин). Секвенирование гена пирина у пациента и родственников позволяет выявить доминантные и рецессивные формы этого заболевания.

Тест 01.02.15.1620. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (ген NLRP3)

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) обусловлены вариантами гена NLRP3, кодирующего криопирин, ведущими к чрезмерной выработке IL-1 β . CAPS манифестируют как варианты одного заболевания с разной степенью выраженности клинической картины от легкой

до тяжелой. В их число входит семейный холодовой аутовоспалительный синдром и холодовая крапивница (FCAS/FCU), синдром Макл–Уэлса (MWS) и хронический неврологический кожно-суставной синдром/мультисистемная воспалительная болезнь новорожденных (CINCA/NOMID). Характеризуются хроническим рецидивирующим течением, лихорадкой, кожными высыпаниями по типу крапивницы, вовлечением центральной и периферической нервной системы, развитием нейросенсорной тугоухости, амилоидоза (у 20-40% больных) и почечной недостаточности. В связи с соматической мозаичностью гена NLRP3 для исключения заболевания требуется полногеномный NGS анализ, способный установить наличие патогенных вариантов гена (тест 01.02.05.735).

Тест 01.02.05.255. Диагностика дефицита мевалонаткиназы (ген MVK) и TRAPS-синдрома

Периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (TRAPS) и синдром дефицита мевалонаткиназы (СДМК) относят к редким АВЗ. TRAPS патогенными вариантами гена рецептора TNF I типа (TNFRSF1A) и проявляется приступами лихорадки, абдоминальными болями, миалгией и болезненной эритемой на туловище или конечностях, протекающими дольше 1 недели. Степень тяжести СДМК связана с остаточной активностью мевалонаткиназы (MVK). Выделяют сравнительно легкий фенотип – синдром гипериммуноглобулинемии D (гипер-IgD-синдром, HIDS) при котором сохраняется ~10%-я активность фермента, с эпизодами периодической лихорадки, сыпью, афтозным стоматитом, лимфаденопатией, болями в животе и артралгиями. Мевалоновая ацидурия (активность фермента < 1%) сопровождается лицевым и скелетным дисморфизмом, психоневрологическими отставанием в сочетании с эпизодами немотивированного системного воспаления.

Тест 01.02.05.735. Полногеномный NGS анализ при аутовоспалительных заболеваниях

Тест для обследования пациентов с подозрением на АВЗ, позволяющий провести углубленную молекулярно-генетическую диагностику патологии 11 генов при наиболее частых АВЗ (табл. 5).

Таблица 5

Гены-маркеры при аутовоспалительных заболеваниях

Ген	Заболевание	Ген	Заболевание	Ген	Заболевания
MEFV	FMF	MVK	MKD/HIDS	TNFRSF1A	TRAPS
NLRP3	NOMID/ MWS	NOD2	Синдром Blau	LPIN2	MJDS
IL1RN	DIRA	IL10RA	IBD28	IL10RB	IBD25
PLCG2	FCAS3/ PALID	PSTPIP1	PAPA /PAPAS		

3.2.3 Диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) и тромбозов

Повторные венозные и артериальные тромбозы у лиц моложе 55 лет (ТЭЛА, тромбоз вен почек, глаз, инфаркт, инсульт, тромбоз вен голени), тромбоцитопения, сетчатое ливедо, хроническое невынашивание беременности и фетоплацентарная недостаточность

АФС представляет собой иммуноопосредованное нарушение коагуляции, в ходе которого аутоантитела нарушают свертывание крови *in vitro*, что в организме приводит к повторным тромбозам, а также нарушениям плацентации при беременности. Антифосфолипидные антитела (АФА) – семейство антител против отрицательных фосфолипидов и ассоциированных с ними белков. Особенностью белков ко-факторов АФА является изменение конформации при их взаимодействии с фосфолипидным бислоем, в результате чего формируются «неоантигены» - мишени для АФА. Большинство белков ко-факторов участвуют в прокоагулянтных и антикоагулянтных системах. Под действием антител к фосфолипидам удлиняется активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), которое отражает присутствие волчаночного антикоагулянта (ВАК). В лабораторную часть новых клинико-лабораторных критериев АФС ACR/EULAR⁸² входит ВАК, антитела к кардиолипину (АКЛ) классов IgG и IgM (тест 01.02.15.145), а также выявление антител к основному белковому ко-фактору - бета-2 гликопротеину (тест 01.02.15.225). Стойкая позитивность по антителам класса IgG в высоких титрах (более 80 ед.) увеличивает вероятность диагноза АФС. Отдельно

⁸²⁸²⁸²⁸² Barbhaiya M. et al. ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria//Annals of the Rheumatic Disease, 2023. - № 73. – P. 1490-1501. doi:10.1002/acr.24520

выделяют «некритериальные» АФА, в том числе антитела к аннексину V при акушерском АФС (тест 01.02.15.291) и антитела к протромбиновому комплексу (тест 01.02.15.615), которые могут играть важную роль в патогенезе АФС. Риск тромбоза увеличивается при увеличении числа аутоантител, выявленных в одном образце. Новый метод иммуноблоттинга для выявления АФА (тест 01.02.15.875) за счет использования гидрофобных подложек обладает высокой чувствительностью для выявления широкого спектра АФА, включая критериальные (АКЛ, бета-2ГП) и некритериальные показатели (антитела к аннексину, протромбину, отрицательно-заряженным фосфолипидам) и позволяет оценить общий риск тромбоза, обусловленного АФС.

Тест 01.02.15.145. Антитела к кардиолипину классов IgG и IgM (АКЛА)

Необходимо исследовать 2 класса IgG и IgM антител к кардиолипину, что значительно увеличивает чувствительность и специфичность обследования. Увеличение содержания IgG АКЛА лучше отражает риск АФС (ACR/EULAR 2023). Риск тромбоза повышается с увеличением содержания антител (высокие титры). Для подтверждения диагноза АФС необходимо показать, что высокие титры АКЛА сохраняются в течении 3-х месяцев и не являются транзиторными после перенесенной инфекции. Антикардиолипидные антитела перекрестно реагируют с мембранами тромбоцитов, и отмечаются при тромбоцитопении (тест 01.02.15.487).

Так как АКЛА (тест 01.02.15.1310) отмечаются у 20-30% больных СКВ, обнаружение АКЛА может использоваться в диагностике этого заболевания. У многих больных с «вторичным АФС» на фоне АКЛ отмечается АНФ, поэтому рекомендуется сочетать определение АКЛ и АНФ (тест 01.02.15.235) или АКЛ, анти-бета2 и АНФ (тест 01.02.15.240).

Тест 01.02.15.1305. Антитела к бета2 гликопротеину классов IgG и IgM

Среди АФА наиболее часто выявляются антитела к бета 2 гликопротеину, которые могут использоваться для диагностики первичного антифосфолипидного синдрома. Этот тест рекомендуется применять совместно с тестом 01.02.15.145 для постановки критериального диагноза АФС. Можно выполнить комбинированный тест, который выявляет все серологические маркеры – тест 01.02.15.240 развернутая диагностика антифосфолипидного синдрома.

Тест 01.02.15.291. Антитела к аннексину V классов IgG и IgM (Анн5)

Белок аннексин V формирует внутреннюю выстилку сосудов и ворсин хориона, который играет большое значение в функции эндотелиальных клеток и плаценты. Такие антитела оказываются токсичным для плодных

оболочек. Разрушение аннексинового слоя на ворсинах хориона под действием антител приводит к рецидивирующим выкидышам и фетоплацентарной недостаточности.

Тест 01.02.15.615. Антитела к протромбину (ПТ) (фосфатидилсерину)

Антитела к ПТ тесно связаны с выявлением волчаночного антикоагулянта и патологией свертывающей системы, могут приводить к гипопротромбинемии, а также указывают на риск тромбозов как при первичном АФС, так и на фоне системной красной волчанки.

Тест 01.02.15.875. Иммуноблот антифосфолипидных антител классов IgG и IgM

Иммуноблот выявляет 10 разновидностей АФА, классов IgG и IgM, включая АКЛА, анти-β2ГП, аннексину, протромбину, а также антитела к отрицательным фосфолипидам (фосфатидиловой кислоте, фосфатидилглицеролу, фосфатидилсерину, фосфатидилхолину, фосфатидилинозитолу и фосфатидилэтаноламину), таким образом, исследует 20 отдельных АФА. Преимуществом этого теста является возможность определять сочетанную позитивность по нескольким АФА, что позволяет оценить риск развития клинических проявлений АФС, что особенно важно в акушерской практике. В качестве альтернативы комплексное определение АФА (тест 01.02.15.670) позволяет выявлять все антифосфолипидных антител (АКЛ, β2ГП, Анн5, ПТ) с помощью традиционного ИФА.

Тест 01.02.15.487. Антитела к тромбоцитам класса IgG

Антитела к тромбоцитам представляют широкое семейство антител, реагирующих с гликопротеинами мембраны, а также с молекулами HLA и фосфолипидами. Аутоантитела к тромбоцитам отмечаются после беременности, гемотрансфузий, индуцируются под действием лекарственных препаратов и гепарина. Антитела к тромбоцитам являются маркером идиопатической (аутоиммунной) тромбоцитопенической пурпуры, СКВ и антифосфолипидного синдрома.

Тест 01.02.05.270. Генодиагностика тромбофилий с развернутой интерпретацией (гены плазменного гемостаза: фибриноген FII), фактор V (Leiden), фактор VII, фактор FXIII; гены сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: ITGA2, ITGB3, PAI)

Комплексный тест выявления наследственной предрасположенности к тромбозу. Вероятность тромбозов значительно повышена при гомозиготном и гетерозиготном носительстве аллельных форм генов фактора V

(Leiden) и протромбина (G20210A), несколько выше при наличии двух и более других минорных мутаций в гетерозиготном или гомозиготном состоянии.

Тест 01.02.05.720. Генотипирование недостаточности системы антикоагулянтов при тромбофилиях (частые мутации генов протеина C, протеина S, антитромбина III).

Антитромбин III, протеин C и протеин S являются естественными антикоагулянтами, предотвращающими избыточное тромбообразование. Наследственный дефицит этих факторов может приводить к развитию тромбофилии (склонности к тромбообразованию) и тромбозам. Популяционная частота патогенных вариантов генов достигает 2-4%, и может объяснять до 15% случаев спонтанных и рецидивирующих тромбозов глубоких вен у лиц молодого и среднего возраста.

Тест 01.02.05.725. Генотипирование панели генов клонального гемопоза при тромбофилиях (частые мутации генов JAK-2, CALR, MPL).

Мутации стволовых клеток гемомоза приводят к формированию эссенциального эритроцитоза (JAK-2) и тромбоцитоза (MPL/CALR), что приводит к высокому риску гематологических неоплазм, в том числе миелофиброза, и значительно повышает риск артериальных и венозных тромбозов. Эпидемические данные указывают на сравнительно высокую частоту таких аббераций, особенно в зрелом возрасте.

Тест 01.02.15.1190. Генодиагностика нарушений фолатного цикла (MTHFR, MTR и MTRR)

Врожденные особенности генов фолатного цикла приводят к гипергомоцистеинемии, патологическому состоянию с повышенным содержанием гомоцистеина в крови, ранним атеросклерозом, предрасположенностью к тромбозам, риском раков (аденокарциномы кишечника и раком молочной железы), патологии беременности (незаращению нервной трубки плода), высокому риску побочных эффектов метотрексата, как препарата, влияющего на метаболизм фолиевой кислоты.

3.2.4 Ревматоидный артрит (РА) и другие артропатии

Ранний РА, спондилоартропатии, ювенильный идиопатический артрит, кристаллические артропатии, остеоартрит

Ревматоидный фактор (РФ) представляет собой антитела к Fc-фрагменту IgG, и уже почти 80 лет используется для диагностики РА. Однако он малоспецифичен (70%), поскольку встречается при других заболеваниях, которые протекают с активацией В-клеток, например СКВ, синдроме Шегрена, криоглобулинемии, хронических инфекциях. При РА РФ начинает

определяться только к концу 1 года от начала заболевания, поэтому малоинформативен в диагностике дебюта РА. Большой специфичностью обладает РФ класса IgA. Другим важным семейством антител является семейство антицитруллиновых антител. Антикератиновые антитела реагируют с белком эпителиоцитов - филаггрином, который после синтеза подвергается дезаминированию с помощью фермента PAD с образованием в структуре белка остатков цитруллина. Аминокислота цитруллин является основной мишенью антител при РА. В синовиальной мембране при РА отмечается высокая активность нейтрофильного фермента PAD, в результате чего в белках синовиальной оболочки и фибрине образуется множество остатков цитруллина, которые становятся мишенью аутоантител. Существует ряд методов выявления аутоантител к цитруллину, основным из которых является выявление антител к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП или anti-CCP англ.), который обладает наилучшими диагностическими параметрами. Именно АЦЦП, совместно с РФ, СРБ и СОЭ, используются в критериях для постановки диагноза РА. В то же время, существует несколько поколений тестов для определения АЦЦП антител. Наилучшими клинико-диагностическими параметрами, прежде всего, специфичностью, составляющей 97-98%, является антиген второго поколения CCP2. Дифференциальная диагностика артритов часто требует использования АНФ HEp2 (тест 01.02.15.005), типирования HLA-B27 (тест 01.02.15.307), а также выявления кристаллов в синовиальной жидкости (тест 01.02.15.385) и СОМР при остеоартрозе (тест 01.02.15.465). В диагностике ювенильного хронического артрита рекомендуется использовать АНФ (тест 01.02.15.005), HLA-B27 (тест 01.02.15.307), исследование IL-18 (тест 01.02.15.1510) и белка S100 (тест 01.02.15.1710).

Тест 01.02.15.015. Ревматоидный фактор (РФ) и 01.02.15.585 РФ класса IgA

У 80% больных с РА можно обнаружить IgM РФ, но он нередко отсутствует в дебюте заболевания. Встречаемость низких концентраций достигает 5% у пожилых лиц старше 65 лет. Деструктивный РА обычно отмечается на фоне высоких концентраций (>40 IU/мл). В сомнительных случаях при изолированном РФ для повышения специфичности можно исследовать РФ IgA (тест 01.02.15.585)

Тест 01.02.15.065/070/075. Антикератиновые антитела (АКА)

Являются первыми антицитруллиновыми антителами, изученными при РА, и их относят к семейству антител к белку филаггину. Встречаемость

составляет 30-50%. Серопозитивность по АКА указывает на высокий риск развития костных деструкций при РА.

Тест 01.02.15.405. Антитела к модифицированному цитруллинному виментину (MCV)

Антигеном данных аутоантител является генетически-модифицированный белок виментин, который содержит много цитруллиновых остатков, в отличие от пептидного антигена АЦЦП. Антитела против MCV встречаются при РА несколько чаще, чем АЦЦП (до 85%), однако менее специфичны. Может быть рекомендован для скрининга РА совместно с РФ - **тест 01.02.15.410.**

Тест 01.02.15.910. Антитела к Sa-антигену.

Антитела к Sa-антигену реагируют с цитруллинированным виментином и отмечаются у 40-60% больных с РА. В отличие от антител к MCV обладают большей специфичностью и могут использоваться для подтверждения серологической реакции у больных РА.

Тест 01.02.15.081. Антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП), антиген второго поколения (ССР2).

Тест обладает чувствительностью 65-70% и специфичностью 98% для диагностики раннего РА, то есть фактор риска заболевания при положительном результате обследования составляет около 30, что позволяет использовать АЦЦП в качестве основного биомаркера РА (критерии 2010). У бессимптомных доноров встречаемость 0,2-2%, серонегативных артропатиях 2-5%, СКВ 2%. АЦЦП могут появляться в крови за несколько лет до клинического развития заболевания.

Тест 01.02.05.275. Генотипирование HLA-DRB1 при ревматоидном артрите.

Формирование антицитруллиновых антител тесно связано с носительством ряда аллелей генов HLA-DRB1, в которых присутствует характерная аминокислотная последовательность (общий эпитоп). Высокая аффинность таких HLA-DRB1*04 и *01 аллелей к цитруллиновым антигенам запускает РА с наибольшей частотой суставных деструкций и серопозитивностью по АЦЦП. Тест также позволяет выявлять гены, характерные для системной красной волчанки и ряда других АИЗ.

Тест 01.02.15.307. Выявление HLA B27 методом ПЦР.

Популяционная встречаемость HLA-B27 в Северной Европе составляет 6-7%, в то время как при болезни Бехтерева HLA-B27 обнаруживается в 95-100%, при других спондилоартропатиях (в том числе псориатическом

артрите) в 60-70%. Риск развития болезни Бехтерева в течение жизни у здоровых лиц, положительных по HLA-B27, равен около 2%. Отрицательный результат обследования значительно снижает вероятность диагностики спондилоартропатии у обследуемого.

Тест 01.02.15.1475 Генотипирование HLA B27 методом секвенирования.

Существует более 160 аллелей гена HLA-B27 среди которых выделяют как патогенные (е.g. HLA-B*27:05, HLA-B*27:02 и др.), нейтральные и протективные (например HLA-B*27:09). Важную информацию имеет зиготность, поскольку у гомозигот отмечается ранее и активное течение болезни. Также имеет значение сочетание HLA-B27 и HLA-B51 (**тест 01.02.15.1185**).

Тест 01.02.05.265. Генотипирование HLA-Cw6 при псориазе/псориатическом артрите.

Генотип HLA-Cw6 выявляется у 30% больных псориатическим артритом и у 83% больных с псориазом 1-го типа с определенными фенотипами заболевания: каплевидным псориазом, началом болезни до 40 лет, наследственным семейным анамнезом (псориаз 1 типа). Также характерно обширное поражение верхних и нижних конечностей, туловища при отсутствии поражения кожи головы и ониходистрофии. Одной из ключевых характеристик псориаза при наличии гена HLA-Cw6 является положительный ответ на лечение метотрексатом, устекинумабом и секукинумабом.

Тест 01.02.15.1335. Панель обследования при увеитах (HLA-B27, HLA-B51, HLA-A29, АНФ, ЭНА).

Хронические увеиты сопутствуют ряду ревматических аутоиммунных заболеваний, в том числе спондилоартропатиям, болезни Бехчета и ювенильному хроническому артриту, а также выделяют ряд идиопатических форм (дробьевидная хореоретинопатия). Частая связь с генами HLA-I класса позволяют отнести их к HLA-1 ассоциированным заболеваниям.

Тест 01.02.15.465. Определение хрящевого олигомерного белка (COMP) в сыворотке.

Олигомерный матриксный белок хряща является структурным компонентом суставного хряща, значительные количества этого биомаркера попадают в кровь при разрушении хряща при воспалительных заболеваниях суставов и остеоартрите. Постоянно повышенная концентрация COMP белка в крови указывает на хронический деструктивный артрит.

Тест 01.02.15.385. Исследование кристаллов в синовиальной жидкости.

Нарушение обмена пуриновых оснований при подагре приводит к повышению содержания мочевой кислоты в крови и синовиальной жидкости. Острый приступ подагрического артрита сопровождается кристаллизацией солей с образованием кристаллов моноурата натрия. Методом их выявления является поляризационная микроскопия. Так кристаллы моноурата натрия имеют игловидную форму и обладают отрицательным двойным лучепреломлением. При пирофосфатной артропатии кристаллы пирофосфата кальция, мельче и короче и обладают положительным лучепреломлением.

Тест 01.02.15.1035. Иммуноблот антител к боррелиям IgG и IgM (14 антигенов).

Данное исследование выявляет антитела к 14 антигенам *Borrelia afzelii* (Ba), *Borrelia garinii* (Bg) и *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (Bb). В связи с персистенцией возбудителя, иммунный ответ не подчиняется классическим законам IgM-IgG перехода, поэтому даже в хронических стадиях заболевания могут преобладать антител класса IgM. Тест выявляет антитела направленные к поверхностным и структурным антигенам боррелий, давая возможность уточнить стадию болезни, тип возбудителя, а также оценить ответ на проводимую терапию.

Тест 01.02.15.1720. Фрагменты коллагена 1 типа (alpha crosslaps) – маркер остеолиза.

Коллаген 1-го типа составляет более 90% органического матрикса кости. Фрагменты коллагена, образующиеся при его деградации, поступают в кровь и выводятся почками с мочой. Тест служит для определения повышенной резорбции костной ткани, а также оценки эффективности антирезорбтивной терапии у пациентов с остеопенией, остеопорозом, костными метастазами, болезнью Педжета, рахитом, остеомалацией и гипертиреозом.

Тест 01.02.15.1715. Костный изофермент щелочной фосфатазы (остаза).

Костно-специфическая щелочная фосфатаза (остаза) – фермент, катализирующий отщепление фосфорной кислоты от ее органических соединений. Остаза является индикатором остеобластной активности и продуцируется остеобластами в местах ремоделирования кости. Определение концентрации остазы показано при обследовании пациентов с остеопорозом, болезнью Педжета, остеомалацией, первичным гиперпаратиреозом, метастазами в кости. Определение остазы является основным методом лабораторной диагностики и контроля пациентов с болезнью Педжета.

Тест 01.02.15.1615. Диагностика ахондроплазии (ген FGFR3).

Ахондроплазия (болезнь Парро-Мари) представляет заболевание с нарушением процесса роста костей. Оно проявляется карликовостью (рост менее 130 см), укорочением проксимальных отделов конечностей (короткими конечностями при обычной длине туловища), деформацией верхних и нижних конечностей, позвоночника и костей черепа. Интеллект обычно нормальный. Причиной развития ахондроплазии являются варианты гена рецептора фактора роста фибробластов 3-го типа (FGFR3), наиболее часто - в экзоне 10 (с.1138G>A и с.1138G>C). Варианты гена FGFR3 приводят к нарушению энхондрального окостенения и развитию вышеописанных симптомов.

Тест 01.02.15.1610. Диагностика гипохондроплазии (ген FGFR3).

Гипохондроплазия - скелетная дисплазия, приводящая к развитию карликовости, во многом сходная с ахондроплазией, но с менее выраженными аномалиями скелета: коренастое телосложение, укороченные конечности и пальцы, ограничение подвижности в локтевых суставах и поясничный лордоз. Варианты гена FGFR3 приводят к нарушению энхондрального окостенения и развитию вышеописанных симптомов.

3.2.5 Диагностика васкулитов

Болезнь Бехчета, аортоартериит и височный артериит, синдром Кавасаки, узелковый полиартериит, гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз с эозинофилией, микроскопический полиангиит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, лейкоцитокластические васкулиты, криоглобулинемия, синдром макрофагальной активации, диагностика потребления комплемента, диагностика ангионевротического отека

Васкулиты представляют собой широкий спектр заболеваний, имеющих разнообразную природу. Среди них первичные васкулиты имеют аутоиммунную этиологию, кроме того васкулиты часто являются вторичными по отношению к опухолям, инфекциям и коагулопатиям. Первичные васкулиты делят по калибру пораженных сосудов и механизму иммунологического поражения.

Васкулиты крупных сосудов (аортоартериит, височный артериит, узелковый периартериит) связаны с поражением эндотелия. Этот процесс сопровождается появлением антител к эндотелию (**тест 01.02.15.395**), острофазовым ответом СОЭ и СРБ, а также выделением специфических биомаркеров эндотелия таких как фактор фон Виллебранда (**тест 01.02.15.1535**). Важным тестом при васкулитах крупных сосудов является типирование HLA-B51 (**тест 01.02.15.1185**) при болезни Бехчета.

Гранулематозные васкулиты, такие как гранулематоз с полиангиитом, сопровождаются появлением антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) (тест 01.02.15.680), которые реагируют с белками азурофильных гранул цитоплазмы клеток. Воздействие АНЦА с антигенами ведет к дегрануляции нейтрофилов при трансэндотелиальной миграции и образованию воспалительной гранулемы.

Поражения мельчайших сосудов или капилляриты (лейкоцитокластические васкулиты) возникают под воздействием иммунных комплексов IgG, связывающих C1q (ЦИК) (тест 01.02.15.725), которые представлены полимерными иммуноглобулинами и недостаточно растворимы. Другая разновидность иммунных комплексов представлена криоглобулинами (тест 01.02.15.150), которые характеризуются снижением растворимости ЦИК на фоне охлаждения и являются причиной кожной пурпуры, артралгий, полиневрита и гломерулонефрита. Все варианты иммунокомплексных васкулитов обычно сопровождаются активацией комплемента по классическому пути с развитием гипокомplementемии (тест 01.02.15.715). Можно выявить снижение C3 и C4, а также увеличение сывороточных концентраций фактора распада комплемента C5a (тест 01.02.15.1700). При пурпуре Геноха-Шонляйна и других капилляритах биопсия кожи с иммунофлюоресцентным исследованием (тест 01.02.15.315) позволяет обнаружить отложения иммуноглобулинов в структурах дермы.

Тест 01.02.15.395. Антитела к эндотелиальным клеткам.

Антигенные мишени антиэндотелиальных антител недостаточно изучены, поэтому для выявления данных аутоантител используется непрямая реакция иммунофлюоресценции (ИРИФ). У большинства больных с васкулитами крупных и средних сосудов, отмечается положительный результат обнаружения антител. Антитела к эндотелию могут иметь перекрестную реакцию с антифосфолипидными антителами и антителами к тромбоцитам.

Тест 01.02.15.1185. Типирование HLA-B51 при болезни Бехчета.

Болезнь Бехчета (ББ) представляет собой системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся васкулитом, тромбозом артерий и вен всех размеров, изъязвлением слизистых, увеитом, менингоэнцефалитом, ассиметричной артропатией, гломерулонефритом, а также серозитами. До 75% пациентов с ББ являются носителями гена HLA-B51. У пациентов с ББ положительных на HLA-B51 чаще наблюдаются язвы слизистых, увеит и поражение кожи. Отсутствие аллели HLA-B51 значительно снижает риск развития ББ, но не исключает заболевание.

Тест 01.02.15.010. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).

Основной тест для выявления антинейтрофильных антител является нРИФ с исследованием титра и типа свечения цитоплазмы клетки. Выделяют два основных типа свечения – цитоплазматический (цАНЦА), характерный для гранулематоза, и перинуклеарный (пАНЦА), характерный для других микроскопических васкулитов. Может также выявляться нетипичный тип АНЦА (нАНЦА/хАНСА), который отмечается при воспалительных заболеваниях кишечника. Существующие рекомендации по тестированию АНЦА при гранулематозных васкулитах и поражении почек требуют совместного выявления антител к протеиназе-3 и миелопероксидазе с помощью тестов второго поколения (**тест 01.02.15.680**). При ВЗК и другой патологии целесообразно использовать метод нРИФ и выявлять АНЦА совместно с АНФ (**тест 01.02.15.035**), так как антинуклеарные антитела могут маскировать АНЦА. Сочетанное определение АНФ, АНЦА и РФ может использоваться в качестве скрининга васкулитов и ревматической патологии (**тест 01.02.15.020**).

Тест 01.02.15.680. АНЦА-скрининг; **Тест 01.02.15.140.** Антитела к протеиназе 3; **Тест 01.02.15.135.** Антитела к миелопероксидазе и; **тест 01.02.15.415.** Антитела к антигенам антинейтрофильных антител (6 антигенов).

В азурофильных гранулах цитоплазмы нейтрофилов находится ряд белков, которые осуществляют микроцидные и бактериоцидные функции этих клеток. Антитела к ним играют большое значение в диагностике васкулитов, поражений печени и заболеваний кишечника (табл. 6).

Таблица 6

Антигены азурофильных гранул цитоплазмы нейтрофилов

Антигены	Заболевания	Антигены	Заболевания
Протеиназа-3	Гранулематоз	Эластаза	СКВ, Васкулит, ВЗК (болезнь Крона, НЯК)
Миелопероксидаза	Полиангиит, нефрит	Белок BPI	Муковисцидоз
Катепсин G	СКВ, РА, ВЗК	Лактоферрин	Склерозирующий холангит, ВЗК

Тест 01.02.15.365. Антитела к C1q фактору комплемента.

Система комплемента представляет собой группу сывороточных белков, которые совместно с иммуноглобулинами разрушают клеточные стенки бактерий и мембраны собственных клеток, пораженных вирусами. Антитела к C1q фактору комплемента способны стабилизировать C1-конвертазу и приводить к выраженной активации системы комплемента. В результате страдает стенка капилляров и развивается кожный гипокомплементемический васкулит. Антитела к C1q встречаются у 20-40% больных при СКВ и участвуют в поражении почек при этом заболевании, а также у 40% при иммунокомплексных васкулитах различной этиологии.

Тест 01.02.15.150. Определение криоглобулинов с активностью ревматоидного фактора.

Криоглобулины отмечаются при криоглобулинемических васкулитах (криоглобулинемиях). Выделяют простую криоглобулинемию, при которой криоглобулины представлены моноклональными иммуноглобулинами одного класса. При смешанной криоглобулинемии в составе криопреципитата обнаруживаются иммуноглобулины двух классов, из которых один имеет активность РФ. В результате данного теста исследуется наличие криоглобулинов, оценивается криокрит (% от объема сыворотки) и активность РФ в преципитате. Для корректного обследования необходимо обратить внимание на строгие температурные условия забора крови и доставки биоматериала в лабораторию. **Тест 01.02.15.351.** Типирование криоглобулинемии за счет определения моноклонального компонента позволяет уточнить тип криоглобулинемии. Выделяют 3 типа криоглобулинемии: моноклональный без активности ревматоидного фактора, моноклональный с активностью ревматоидного фактора (смешанный) и поликлональный с активностью ревматоидного фактора. Из них самый частый второй, характерный для эссенциальной смешанной криоглобулинемии на фоне инфекции вирусом гепатита С.

3.2.6 Диагностика поражения почек

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит, мембранозный гломерулонефрит, амилоидоз, болезнь Фабри, тубулоинтерстициальный нефрит, комплексная диагностика мочекаменной болезни

Иммунологическое обследование при заболеваниях почек позволяет, прежде всего, выявить вторичные нефропатии на фоне системных заболеваний или васкулитов. С другой стороны, при ряде состояний, таких как синдром Гудпасчера, мембранозный гломерулонефрит, болезнь Фабри могут быть выявлены характерные лабораторные маркеры этих заболеваний.

Обследование при заболеваниях почек важно дополнять исследованием системы комплемента, которое очень чувствительно к развитию иммунокомплексной патологии. Важным для выявления заболеваний почек также является детекция парапротеинемий, в виде белка Бенс-Джонса (**тесты 01.02.15.640/645**), а также оценке индекса продукции свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда в сыворотке (**тест 01.02.15.341**). Парапротеин, представленный свободными легкими цепями, и полимеры воспалительных белков лежат в основе формирования амилоидоза почек, сопровождающего тяжелым нефротическим синдромом. Исследование мазка подкожного жира (**тест 01.02.15.360**) представляет собой быстрый и малоинвазивный метод выявления амилоидоза и хорошо коррелирует с амилоидным поражением почек.

Тест 01.02.15.085. Антитела к базальной мембране клубочка (БМК).

Антигеном антител к базальной мембране почек является коллаген IV типа, из которого состоит базальная мембрана клубочка и базальная мембрана альвеол легких. Появление антител сопровождается развитием почечно-легочного синдрома Гудпасчера. Типичными проявлениями заболевания являются быстро прогрессирующий гломерулонефрит и альвеолит. Для диагностики поражений почек и легких при васкулитах рекомендуется сочетанное выявление АНФ, АНЦА и антител к базальной мембране (АНФ, АНЦА, ат к БМК) – тесты **01.02.15.090/095**.

Тест 01.02.15.311. Антитела к рецептору фосфолипазы A2.

При мембранозной нефропатии (идиопатический мембранозный гломерулонефрит) основным антигеном является трансмембранный гликопротеин - рецептор фосфолипазы A2 (PLA2R), экспрессирующийся на подоците. Антитела к PLA2R запускают синтез коллагена IV и ламина, и активацию комплемента с разрушением БМК и цитоскелета подоцита. Идиопатический МГН обусловлен субэпителиальными отложениями иммуноглобулинов и белков матрикса, что приводит к нефротическому синдрому, сопровождающему это заболевание. Концентрация антител выше в дебюте и при обострении, на фоне эффективной терапии постепенно снижается

Тест 01.02.15.1115. Альфа-1 микроглобулин в разовой моче (пересчет на креатинин).

Альфа-1 микроглобулин (массой 27 кДа) вырабатывается печенью, фильтруется в мочу и полностью реабсорбируется проксимальными канальцами. Не является реактантом острой фазы, поэтому его синтез стабилен. В моче он подавляет образование мочевых конкрементов и обладает

антибактериальным действием. Мочевая экскреция А1МГ-индикатор состояний с поражением канальцев, например интоксикации тяжелыми металлами, ишемии почки, обструктивной задержки мочи, тубуло-интерстициального нефрита, диабетической нефропатии и пиелонефрита.

Тест 01.02.15.1140. Антитела к базальным мембранам канальцев.

Антитела к базальным мембранам канальцев являются маркером тубулярной нефропатии, сопровождающейся микрогематурией, протеинурией и полиурией, а также интерстициальным инфильтратом с поражением канальцев, выявляемым при биопсии почки.

Тест 01.02.15.1150. Генотипирование при болезни Фабри.

Болезнь Фабри представляет собой X-сцепленное заболевание, при котором патогенные варианты гена GLA снижают активность фермента альфа-галактозидазы А. Классическая форма развивается у мужчин и характеризуется акропарастезией, ангиокератомами, выраженным нарушением работы почек, офтальмологическими, кардиологическими и неврологическими нарушениями. У гетерозиготных носителей мутаций женского пола наблюдается легкая форма болезни Фабри, проявляющаяся хронической болезнью почек, ишемическими нарушениями головного мозга, а также гипертрофией левого желудочка. Рекомендуется проведения исследования у родственников.

Тест 01.02.15.360. Исследование подкожного жира для выявления амилоидоза.

Исследование мазка подкожного жира (околопупочно) позволяет малоинвазивно выявить скопления амилоида в ткани с помощью окрашивания Конго рот. Метод хорошо коррелирует с результатами выявления амилоида в других органах. Также для дифференциальной диагностики первичного амилоидоза рекомендуется исследование свободных легких цепей в крови (**тест 01.02.15.341**) и генотипирование наследственного транстирретинового амилоидоза (**тест 01.02.15.1605**).

Тест 01.02.15.885. Определение состава мочевого конкремента при МКБ.

Мочекаменная болезнь (МКБ) поражает до 0,5% всей популяции, при этом до 40% случаев камнеобразования рецидивирует. Профилактика рецидива (метафилактика) и лечение МКБ, основано на определении химического состава мочевых конкрементов. В состав мочевых камней входят различные минералы, преимущественно образованные на основе фосфатных

солей кальция, щавелевой кислоты (оксалаты), аммонийных фосфатов (струвита), а также мочевой кислоты и ее солей.

Тест 01.02.15.1090. Биохимическое определение литогенных субстанций в суточной моче (кальций, магний, оксалаты, фосфор, мочева кислота, цитрат, креатинин).

В соответствии с рекомендациями EAU 2017 по диагностике мочекаменной болезни для определения причины камневыделения и планирования метафилактики у групп риска необходим двухразовый анализ экскреции основных литогенных субстанций в суточной моче. Возможен анализ разовой (ранней утренней) мочи (**тест 01.02.15.1095**), хотя он менее точен по сравнению с суточной экскрецией, но пересчет на креатинин позволяет нормализовать исследуемые показатели. Изменение экскреции кальция с мочой является частой причиной формирования оксалатных конкрементов, поэтому **тест 01.02.15.1100** позволяет определить и мониторировать нарушение экскреции кальция, в силу разных причин, в том числе, повышенной чувствительности рецептора (VDR) к витамину D (**тест 01.02.15.1220**), приводящей к адсорбционной гиперкальциурии.

3.2.7 Диагностика анемий

Железодефицитная, мегалобластная и гипопролиферативные анемии, гемолитические анемии, сфероцитоз, глюкозо-6 фосфат дегидрогеназа, гемоглобинопатии

Анемии представляют собой широкий спектр как самостоятельных заболеваний, так и вторичных состояний, причем их патогенез может включать несколько независимых механизмов. Железодефицитная анемия характеризуется снижением общих запасов железа, а также вторичным увеличением предшественников эритропоэза, что отличает ее от гипопролиферативных анемий, связанных с воспалением, патологией почек, обменной патологией или поражением костного мозга. Патология кишечника также является частой причиной железодефицита (**тесты 01.02.15.720/735/260**). К обменным анемиям также относят мегалобластные анемии, причиной которых являются аутоиммунные нарушения всасывания в желудке и кишечнике (**тесты 01.02.15.050/211/256/546/1055/1060**), а также нарушение обмена фолатов (**тест 01.02.15.1190**). Анемии смешанного генеза сопутствуют аутоиммунным поражениям кишечника, таким как атрофический аутоиммунный гастрит, целиакия, ВЗК. Обязательным тестом при железодефиците является исследование кала с исследованием кальпротектина и гемоглобина (**тест 01.02.15.735**).

К гемолитическим анемиям, относят заболевания с разными механизмами. Аутоиммунные гемолитические анемии, обусловлены антиэритроцитарными антителами или гемолизинами (**тест 01.02.15.890**), кроме того выделяют холододовые гемолизины (**тест 01.02.15.900**), которые обычно связаны с моноклональным парапротеином (**тест 01.02.15.421**). Патогенез неиммунных гемолитических анемий очень разнообразен. Гемоглобинопатии и талассемии связаны с патологией синтеза гемоглобина, энзимопатии (Г6ФДГ) с дефектом антиокислительных ферментов, сфероцитоз - с дефектом мембраны эритроцита. Важнейшим тестом для дифференциальной диагностики неиммунных гемолитических анемий служит определение осмотической резистентности эритроцитов (**тест 01.02.15.930**). Снижение уровня комплемента сыворотки крови (**тест 01.02.15.715**) отмечается при таких состояниях как пароксизмальная ночная гемоглобинурия и атипичный гемолитический уремический синдром. При костномозговых апластических анемиях обследование может выявить вторичную причину, системное ревматическое заболевание, гемофагоцитоз или парапротеинемию (**тесты 01.02.15.245/421/506**), кроме того, необходимо исследование генов клонального гемопозеза (**тест 01.02.05.725**). Среди неиммунных гемолитических анемий можно выделить талассемии и гемоглобинопатии, которые входят в число самых частых наследственных заболеваний (~7%), повсеместно страдают более 250 млн человек. Распространенность в России малых форм талассемии неизвестна, но по большинству оценок может превышать 0,5%, при этом анемия напоминает таковую при железодефиците, но не отвечает на препараты железа и сопровождается высоким риском гемохроматоза.

Тест 01.02.15.890. Скрининг полиспецифических агглютининов (прямая проба Кумбса).

Тест выявляет антиэритроцитарные антитела класса IgG и C3d-компонент комплемента на поверхности эритроцитов. Развернутое исследование моноспецифических агглютининов - Кумбс-профиль (**тест 01.02.15.895**) позволяет определить антиэритроцитарные антитела классов IgG, IgA, IgM, C3c, C3d. Гемолитические анемии, обусловленные появлением аутоантител гемолизинов/агглютининов, также протекают с выраженной активацией системы комплемента (и его потреблением). Прямая проба Кумбса часто отмечается при СКВ, даже в отсутствии проявлений гемолиза и входит в критерии диагностики волчанки.

Тест 01.02.15.900. Определение холодových агглютининов.

Гемолизины/агглютинины, которые проявляют активность только при низких температурах, являются причиной холодого гемолиза. Нередко холодовые агглютинины являются моноклональным парапротеином, который может быть выявлен с помощью скрининга **теста 01.02.15.421**.

Тест 01.02.15.940. Растворимый рецептор трансферрина (ррТФ).

Растворимый рецептор трансферрина (ррТФ) представляет собой рецептор для захвата трансферрина, основной формы переносимого железа в крови. Наибольшее количество рТФ находится на эритроидных предшественниках и при их пролиферации, рТФ слущивается с мембраны и оказывается в крови. Увеличение ррТФ сыворотки возникает при увеличении эритроидного ростка при железодефиците. В отличие от ферритина концентрация ррТФ не чувствительна к системному воспалению и не дает ложных результатов при воспалении, более того, исследование обоих маркеров целесообразно сочетать для увеличения информативности обследования.

Тест 01.02.15.1670. Исследования гепсидина.

Гепсидин является полипептидным гормоном, синтезируемым печенью в ходе острофазовой реакции, а также в ответ на перегрузку железом. Гепсидин снижает всасывания железа из кишечника, что позволяет регулировать общий объем поступающего в организм железа. Повышенный уровень гепсидина отмечается при острофазовом ответе, переизбытке поступающего в организм железа, в том числе приеме препаратов железа, талассемии, гемохроматозе. При исследовании риска развития гемохроматоза целесообразно генотипирование HFE гена для определения патогенных вариантов (**тест 01.02.15.1020**).

Тест 01.02.15.945. Коэффициент растворимый ррТФ/ферритин.

Для диагностики железодефицита наилучшим тестом представляется расчетный коэффициент, объединяющий два наиболее чувствительных теста для выявления дефицита железа, даже на фоне хронических заболеваний. При железодефиците снижен ферритин сыворотки, отражающий общие запасы железа, но увеличивается пул эритроидных предшественников, которые являются источником ррТФ. При гипопролиферативных анемиях, таких как анемия хронического воспаления или почечная анемия, общие запасы железа остаются в норме, поэтому ферритин не изменен или даже повышен вследствие воспаления, а пролиферации эритроидных предшественников не возникает. Это позволяет использовать тест ррТФ/ферритин как

оптимальный маркер выявления дефицита железа при определении показаний к терапии.

Тест 01.02.15.546. Антитела к фактору Кастла – внутреннему фактору (АВФ).

Аутоиммунный гастрит является очень распространенной патологией, сопутствующей многим аутоиммунным заболеваниям, поражающей более 2% лиц старше 60 лет. АПКЖ присутствуют у 90% больных с аутоиммунным гастритом, 60% больных с пернициозной анемией и 30% больных с тиреоидитом Хашимото. При гастрите АПКЖ целесообразно выявлять совместно с антителами к *Helicobacter pylori* класса IgG - **тест 01.02.15.295**. Антитела к внутреннему фактору участвуют в развитии витаминно-дефицита, поскольку обуславливают нарушение всасывания витамина В12 и, как следствие, развитие его дефицита. Отмечаются у 70-80% больных с пернициозной анемией. Рекомендуется исследовать совместно с АПКЖ (**тест 01.02.15.610**). Кроме того, криптогенной причиной развития анемии при АВЗ является целикия, латентные формы которой возникают при многих АИЗ. Для скрининга целиакии целесообразно проводить серологическое (**тест 01.02.15.211**) и генетическое тестирование (**тест 01.02.15.43**).

Тест 01.02.15.720. Гемоглобин и гемоглобин-гаптоглобин в стуле (FOBT).

Гемоглобин в стуле или fecal occult blood test (FOBT) является методом для исключения кровотечения из нижних отделов кишечника, в том числе при воспалениях стенки кишки и онкологических заболеваниях. В отличие от химического метода определения железа в стуле, иммунохимическое определение гемоглобина не только чувствительнее, но не изменяется при потреблении мясной пищи, богатой железом. Гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс образуется при кровотечениях из ободочной кишки, в то время как источником гемоглобина являются полипы сигмовидной и прямой кишки. FOBT совместно с определением кальпротектина в стуле, который указывает на воспаления кишечника, применяется в исследовании стула комплексный фекальный скрининг поражения кишечника (**тест 01.02.15.735**), который позволяет определить необходимость колоноскопии и эндоскопического исследования тонкого кишечника для определения причины воспаления и кровоточивости в стенке кишки.

Тест 01.02.15.930. Осмотическая стойкость эритроцитов.

Определение диапазона стойкости эритроцитов к осмотическому лизису растворами NaCl различных концентраций представляет

функциональный тест структурных свойств эритроцитов. Наследственный сфероцитоз характеризуется анемией с появлением в крови сфероцитов, эллиптоцитов или стоматоцитов. Основной особенностью сфероцитов является их сниженная стойкость в гипотонических растворах, что свидетельствует о структурных дефектах мембраны эритроцита, обусловленных генами мембранных белков. Частая умеренная анемия и желчнокаменная болезнь в молодом возрасте являются основными клиническими проявлениями заболевания. В отличие от сфероцитоза, при гемоглобинопатиях возникает относительный избыток мембраны, что ведет к увеличению осмотической стойкости клеток для гипотонического лизиса, поэтому тест позволяет проводить дифференциальный диагноз между наиболее частыми причинами наследственных гемолитических анемий.

Тест 01.02.15.950. Активность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФДГ).

Фермент Г6ФДГ принимает участие в синтезе глутатиона, небольшой молекулы, роль которой состоит в захвате свободных радикалов кислорода, в избытке образующихся в эритроците. Наследственный дефект Г6ФДГ является частой находкой в Южной Европе, Среднем Востоке, Африке и Азии. У лиц часто отмечается выраженная желтуха новорожденных (особенно вместе с UGT1A1 мутацией при синдроме Жильбера), а в зрелом возрасте может развиваться гемолитический криз в ответ на инфекции или препараты, желчнокаменная болезнь и хроническая гемолитическая анемия.

Тест 01.02.05.725. Генотипирование панели генов клонального гемопоэза (частые мутации генов JAK-2, CALR, MPL).

Мутации стволовых клеток гемопоэза приводят к формированию эссенциального эритроцитоза (JAK-2) и тромбоцитоза (MPL/CALR), что приводит к повышенному риску ряда гематологических неоплазм, миелофиброза. Мутация V617F в 14 экзоне гена JAK2 (Янус-киназа-2) является маркером Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний: истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичного миелофиброза. Данный маркер входит в критерии диагностики миелопролиферативных заболеваний, а также может встречаться при остром миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме, но значительно реже. Мутации 515 кодона гена MPL (рецептор тромбопоэтина) могут быть обнаружены у 3-5% больных эссенциальной тромбоцитемией и 5-8% больных первичным миелофиброзом. Мутации, делеции, инсерции в гене CALR (кальретикунин) выявляются у

20% больных с эссенциальной тромбоцитемией и 25% больных с первичным миелофиброзом.

Тест 01.02.15.506. Определение процента гликирования ферритина (БМК).

Синдром макрофагальной активации (МАС) представляет собой аутоиммунное состояние, сопровождающееся гемофагоцитозом, анемией, лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, поражением печени, ДВС и неврологическими проявлениями. Источником выраженной гиперферритинемии служат макрофаги костного мозга и селезенки. Продуцируемый макрофагами ферритин не гликозилирован, то есть лишен остатков сиаловых кислот, в отличие от нормального ферритина, синтезируемого печенью. Низкий процент гликирования ферритина (<30%) указывает на активацию макрофагов и может использоваться для постановки диагноза.

Тест 01.02.15.1135. Электрофорез гемоглобина для диагностики гемоглобинопатий.

Современный метод капиллярного изоэлектрофокусирования гемоглобинов позволяет детектировать основные фракции гемоглобина HbA, HbA₂ и HbF, сравнительный анализ которых позволяет сделать вывод о дефекте синтеза нормального (HbA) гемоглобина. Кроме того, метод позволяет выявлять структурные варианты гемоглобина (HbS, HbE, HbC, HbH), множество редких гемоглобинопатий (>100). Электрофорез (изоэлектрофокусирование) гемоглобина хорошо выявляет все формы бета-талассемии, большинство гемоглобинопатий, но сравнительно нечувствителен для малых форм альфа-талассемии (-a/aa, a-/a-, aa/--).

Тест 01.02.15.1460. Генетическая диагностика альфа-талассемии (ген HbA1,2, HS40).

Генотипирование генов HbA1 и HbA2, кодирующих альфа-цепь гемоглобина, включающее регуляторную область HS40, позволяет выявить протяженные делеции, наиболее характерные для альфа-талассемии. Повреждение одного или двух генов гемоглобина вызывает малые формы заболевания (-a/aa и (a-/a-), а более значительные нарушения приводят к синтезу HbH гемоглобина и тяжелой симптоматике заболевания, так и большой талассемии и водянке плода (--/--).

Тест 01.02.15.1465. Генетическая диагностика бета-талассемии (гене HbV).

Секвенирование гена гемоглобина HbV является основным методом диагностики бета-талассемии и гемоглобинопатий, поскольку позволяет

выявить широкий спектр (>1000 описанных вариантов) гена, многие из которых являются причиной серповидноклеточной анемии (HbS), синтеза структурных вариантов гемоглобина (HbE, HbC, и др.), бета-талассемии, а также ряда гемоглобинопатий. Клинический спектр патологии варьирует от микроцитарной гемолитической анемии (с увеличением риска тромбозов), до симптоматики больших форм талассемии и серповидноклеточной анемии. Отдельно выделяют дефекты, сопровождающиеся нарушением функции гемоглобина, которые выявляются при прямом анализе генетической последовательности.

3.2.8 Диагностика заболеваний легких и сердца

Саркоидоз, ХОБЛ, эмфизема, альвеолиты, миокардит, наследственный TTR-амилоидоз

Саркоидоз представляет собой хронический гранулематозный процесс, обычно поражающий лимфатические узлы средостения. Кроме поражения легких, нередко отмечается внелегочная симптоматика, такая как увеит, узловатая эритема, артриты, образование гранул в ЦНС, напоминающих рассеянный склероз. Гранулемы, состоящие из воспалительных клеток метаболически активны и синтезируют медиаторы иммунного ответа. Одним из продуктов саркоидных гранул является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). Его активность при саркоидозе уравнивается другими системами регуляции артериального давления. Синтез АПФ зависит от общего числа количества гранул, его содержание выше при внелегочных проявлениях.

Механизм поражения при альвеолитах зависит от наличия или отсутствия экзогенного антигена. При экзогенных аллергических альвеолитах экзогенный антиген (аллерген) поступает в легкие с вдыхаемым воздухом и приводит к постепенному утолщению альвеолярной мембраны. Распространенными экзогенными аллергенами являются антигены грибка *Aspergillus fumigatus*, который широко распространен в окружающей среде. Выявление антител класса IgG является типичным для экзогенного аллергического альвеолита.

Хроническая воспалительная реакция в легких возникает при многих заболеваниях и состояниях, в том числе при курении и производственной вредности. В регуляции воспалительных процессов в ткани большое значение имеют ингибиторы протеаз, прежде всего альфа-1 антитрипсин. Снижение его продукции или синтез неполноценных форм приводит к ХОБЛ и эмфиземе.

Тест 01.02.15.370. Активность ангиотензин-превращающего фермента сыворотки.

Повышенная активность ангиотензин-превращающего фермента (ди-пептидил-карбоксипептидаза) обнаруживается при сердечно-сосудистых заболеваниях и саркоидозе. При саркоидозе высокая ферментативная активность отмечается у 70% пациентов, причем чаще при внелегочном поражении. Повышенная активность фермента является фактором риска инфаркта, а ее мониторинг может использоваться для оптимизации дозы ингибиторов АПФ. Активность фермента может быть неспецифически повышена при инфекциях мочевыводящих путей, СПИДе.

Тест 01.02.15.501. Иммунофенотипирование альфа-1-антитрипсина (А1АТ).

А1АТ представляет собой эндогенный ингибитор сериновых протеаз, играющий важное значение в регуляции процессов апоптоза, антимикробной защиты и иммунном ответе. Под альфа-1-антитрипсиновой недостаточностью (ААТН) понимают количественный или качественный дефицит А1АТ вследствие патогенных аллелей гена *Рi*. С помощью метода изоэлектрофокусирования (ИЭФ) возможно определение более 100 различных фенотипических вариантов ААТ, среди которых наиболее часто встречающимися и клинически значимыми являются Z и S-формы. Дефектные аллельные формы обуславливают развитие клинических проявлений ААТН в виде хронических неспецифических заболеваний лёгких (ХОБЛ) с развитием эмфиземы, а также поражения печени (за счет полимеризации молекул А1АТ в гепатоцитах). Часто ААТН выявляется на фоне первичных васкулитов, в том числе, с поражением легких. Лица, имеющие ААТН, имеют особенно высокий риск ХОБЛ, который провоцируется курением и профессиональными вредностями.

Тест 01.02.15.375. Диагностика экзогенного аллергического альвеолита.

Антитела к *Aspergillus fumigatus* класса IgG значительно повышены у больных с экзогенным альвеолитом, легочным и внелегочным аспергиллезом. Обнаружение антител подтверждает диагноз, учитывая разнообразные причины экзогенного альвеолита, отсутствие антител не исключает заболевание, снижает вероятность того, что аспергиллез является его причиной.

Тест 01.02.15.170. Определение антител к миокарду.

Антитела могут быть направлены к многим структурам миокарда, включая саркомерму и сократительные белки. На молекулярном уровне

описаны около 10 антигенов антимиокардиальных антител. Метод непрямой иммунофлюоресценции позволяет выявлять сарколеммный (миолеммный) тип свечения, который определяется антителами к мембранным антигенам, в том числе адренергическим рецепторам, и миофибриллярный тип свечения, связанный с появлением антител к сократительным и структурным белкам миокарда. Антитела к миокарду отмечаются при аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваниях сердца, включая синдром Дресслера, посткардиотомический синдром, дилатационную кардиомиопатию, миокардит и ревмокардит. В то же время антитела могут отмечаться у 2-10% здоровых лиц без признаков клинического поражения сердца, что уменьшает специфичность обследования.

Тест 01.02.15.1605. Генодиагностика транстирретинового амилоидоза (ген TTR).

Транстирретиновый амилоидоз (ATTR, TTR-амилоидоз) - наиболее распространенная форма наследственного (семейного) амилоидоза, возникающего вследствие носительства патогенного варианта гена TTR, кодирующего белок транстирретин (транспортный белок плазмы крови). Наиболее распространёнными клиническими формами TTR-амилоидоза являются поражение сердца с развитием рестриктивной кардиомиопатии и амилоидная полинейропатия. Данный тест направлен на выявление вариантов 2, 3, 4 экзонов гена TTR. Целесообразно сочетать генотипирование TTR с исследованием мазка подкожного жира (**тест 01.02.15.360**), кроме того при подозрении на первичный амилоидоз рекомендовано исследование свободных легких цепей (**тест 01.02.15.341**).

3.2.9 Диагностика парапротеинемий

Множественная миелома, болезнь легких цепей, амилоидоз, болезнь Вальденстрема, моноклональная гаммапатия невыясненного значения (МГНЗ)

Парапротеины (ПП) являются первыми описанными опухолевыми маркерами, отражают объем опухоли. Парапротеины встречаются как при онкологических, так и при других патологических процессах, нарушенное функционирование иммунной системы. Молекулы парапротеина происходят из моноклональных иммуноглобулинов и синтезируются плазматическими клетками. Поликлональные молекулы иммуноглобулинов включают тяжелую (IgA-альфа, IgG-гамма, IgM-мю, IgD-дельта, IgE-эпсилон) и легкую (каппа или лямбда) белковые цепи. Тяжелая цепь иммуноглобулина определяет его класс и подкласс. Каждый клон плазматитов экспрессирует легкие цепи

только одной разновидности. Наряду с легкими цепями в составе парапротеина могут синтезироваться свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов (тест 01.02.15.341), которые могут секретироваться изолированно, что сопровождается изменением индекса каппа/лямбда.

Наряду с определением плазматических клеток в костном мозге и симптомами CRAB, действующие Международные рекомендации по диагностике миеломы 2014 года включают выявление выраженного изменения индекса СЛЦ (>100 или $<0,01$). Хотя выявление парапротеина непосредственно не учитывается при постановке диагноза миеломы, содержание парапротеина используется для классификации предзаболеваний, в том числе МГНЗ и тлеющей миеломы, а также при мониторинге эффективности лечения миеломы.

У большинства пациентов с миеломой парапротеин может быть обнаружен за 5 лет и более до начала клинической картины, что первоначально расценивается как МГНЗ. Наблюдается увеличение встречаемости ПП с возрастом; в бессимптомной популяции большинство случаев представлено МГНЗ. Кроме того, большое значение имеет диагностика парапротеинемий с клиническим значением в рамках амилоидоза, криоглобулинемий, поражений почек, полинейропатии, гемолитических анемий, POEMS-синдрома и ряда других состояний. Это привело к выделению группы заболеваний в отдельную нозологическую форму.

Значение обнаружения парапротеинемии в популяции приведено в таблице 7.

Таблица 7

Частота распространения парапротеинемии

Прогноз	Заболевания	Вероятность (%) при ПП
Злокачественные процессы	Миелома	61
	Лимфома	5
	Макроглобулинемия Вальденстрема	4
	Плазмацитома	3
	ХЛЛ	1
	Амилоидоз	2

Прогноз	Заболевания	Вероятность (%) при ПП
Незлокачественные парапротеинемии	Криоглобулинемия/моноклональный РФ	2
	Гамапатия ренального значения (МГРЗ)	2
	Периферическая нейропатия	1
Асимптоматические	МГНЗ(без прогресса за 5 лет)	18
	Транзиторное (пожилой возраст)	1

Накопление массы злокачественных плазматических клеток приводит к уменьшению популяции плазмацитов костного мозга, что ведет к подавлению продукции нормальных иммуноглобулинов (иммунопарезу). При транзиторных парапротеинемиях синтез парапротеина происходит на поликлональном фоне, и не ведет к угнетению синтеза защитных иммуноглобулинов крови.

Наилучшим методом определения парапротеина в сыворотке крови является количественный метод иммунофиксации. Иммунофиксация позволяет сначала разделить белки в геле методом зонального электрофореза, а затем места локализации моноклонального парапротеина окрашиваются специфическими антисыворотками против иммуноглобулинов человека. Одновременный анализ сыворотки и мочи является основой в диагностике парапротеинемий. Фрагменты иммуноглобулинов могут быть обнаружены в моче в виде белка Бенс-Джонса (ББД). При доброкачественных парапротеинемиях ББД в моче не обнаруживается, что позволяет использовать ББД как один из методов определения злокачественности парапротеинемии.

Тест 01.02.15.421. Скрининг парапротеинемий методом иммунофиксации сыворотки.

Данный метод представляет сочетание электрофореза белков сыворотки и иммунофиксации с многокомпонентной (поливалентной) антисывороткой. Электрофорез белков позволяет проводить количественную оценку, а иммунофиксация выявляет моноклональный компонент.

Проведение данного исследования позволяет точно выявить моноклональную фракцию и с помощью денситометрического измерения рассчитать количественное содержание парапротеина в сыворотке, однако не

позволяет провести его типирование. Этот тест рекомендован как для скрининга парапротеинемий у пациентов с симптомами парапротеинемии (боли в костях, лихорадка, повышенное СОЭ, нарушение функции почек, полинейропатия и т.д.), так и при мониторинге эффективности лечения миеломы и других плазмноклеточных дискразий. Комбинированный скрининг парапротеинов в сыворотке и моче (**тест 01.02.15.651**) позволяет проводить раннее выявление миеломы и гемобластозов.

Тест 01.02.15.640. Скрининг белка Бенс-Джонса в моче с помощью иммунофиксации и типирование протеинурии.

Выявление ББД в моче с помощью иммунофиксации с поликомпонентной антисывороткой позволяет детектировать полимеры свободных легких цепей в моче, которые являются одним из основных характерных проявлений клинически значимой парапротеинемии (включая миелому, амилоидоз и болезнь отложений легких цепей). Одновременный анализ протеинограммы мочи позволяет количественно определить содержания белка ББД. Скрининговое определение ББД позволяет отличить моноклональную гаммапатию невыясненного значения от злокачественных парапротеинемий. Количественное определение ББД в суточной моче позволяет оценивать динамику парапротеиновых белков в ходе терапии заболевания. Иммунофиксация белка Бенс-Джонса (**тест 01.02.15.645**) позволяет типировать состав ББД. При отсутствии ББД анализ белкового состава мочи позволяет определить основные типы протеинурии: гломерулярная (селективная, неселективная), тубулярная, функциональная, переполнения и т.д.

Тест 01.02.15.655. Иммунофиксация IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, κ , λ цепей в сыворотке крови.

В процессе иммунофиксации белки сыворотки разделяются с помощью электрофореза и окрашиваются соответствующими антисыворотками против основных классов иммуноглобулинов и легких цепей. Такое обследование позволяет определить основные формы парапротеинемий. В случае обнаружения только изолированной моноклональной легкой цепи производится дополнительная реакция с антисыворотками IgE и IgD.

Тест 01.02.15.645. Иммунофиксация парапротеинемий в разовой/суточной моче.

Появление моноклональных свободных легких цепей в моче (белок Бенс-Джонса) встречается у большинства пациентов с миеломой и свидетельствует о поражении тубулярного аппарата почки.

Тест 01.02.15.341. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда в сыворотке с расчетом индекса (Freelight) каппа/лямбда.

Свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов являются фрагментами полных молекул иммуноглобулинов, однако они синтезируются с избытком и попадают в кровь. Увеличение синтеза СЛЦ каппа- и лямбда- типов возникает при большинстве случаев острого и хронического воспаления, а пропорциональное увеличение отмечается при многих АИЗ. На фоне парапротеинемии наблюдается рестрикция синтеза, то есть преимущественно синтезируется только каппа - СЛЦ или только лямбда - СЛЦ. Чтобы оценить диспропорцию синтеза используется индекс концентраций каппа/лямбда, который указывает, какая из цепей синтезируется с избытком. Значительное изменение индекса указывает на парапротеинемию, которая, в ряде случаев, возникает без синтеза полных молекул иммуноглобулинов. СЛЦ часто вызывают поражение почек, а также амилоидоз.

Тест 01.02.15.451. Свободные легкие цепи в моче.

Фрагменты иммуноглобулинов (легкие цепи) могут быть обнаружены в моче благодаря концентрирующему эффекту в почках, однако значимые концентрации СЛЦ появляются в моче на фоне протеинурии переполнения, которая соответствует как увеличению секреции легких цепей в мочу, так и миеломному поражению канальцев почки.

Тест 01.02.15.476. Определение бета 2 микроглобулина.

Бета 2 микроглобулин является структурным компонентом молекул HLA 1 класса, повышенная экспрессия которых наблюдается на В-лимфоцитах и плазматических клетках. Концентрации свободного В2МГ в крови повышены при миеломе и лимфомах, и его измерение в сыворотке крови позволяет оценить прогноз этих заболеваний.

Тест 01.02.15.870. Диагностика синдрома гипервязкости.

Вязкость крови может повышаться при увеличении числа форменных элементов (полицитемии, и лейкомиях) и увеличения вязкости плазмы крови вследствие увеличения концентрации белка при миеломе и макроглобулинемии Вальденстрема. Характерная триада синдрома гипервязкости крови включает кровоточивость слизистых, нарушение зрения и неврологическую симптоматику от головных болей до атаксии. Часто отмечается сердечная недостаточность, одышка, анорексия.

Тест 01.02.15.540. Определение концентрации подкласса IgG4.

Увеличение содержания подкласса IgG4 отмечается при ряде состояний, которые получили название «IgG4-ассоциированные заболевания». Для

этой группы заболеваний характерен выраженный фиброз тканей, с их инфильтрацией IgG4-синтезирующими плазмацитами. При проведении электрофореза белков сыворотки, увеличение IgG4 выглядит как моноклональный компонент и может имитировать парапротеин при проведении иммунофиксации. Для определения уровня синтеза подкласса IgG4 определяется его количественное содержание, а также рассчитывается индекс IgG4/общий IgG сыворотки (в норме < 20%). Определение других подклассов иммуноглобулина IgG проводится с помощью теста **01.02.15.1570**.

3.2.10 Патология комплемента, цитокины и биомаркеры

Имунокомплексная патология и потребление комплемента, тромботическая микроангиопатия, ангионевротический отек, гемолитический уремический синдром, болезнь фон Виллебранда, аутовоспалительные заболевания синдром макрофагальной активации, синдром высвобождения цитокинов

Диагностика аутовоспалительной патологии требует исследования ряда биомаркеров воспаления, среди которых важнейшими являются IL-18, кальгранулин (белок S-100 A8/A9), IL-6, прокальцитонин и неоптерин. Также сосудистое повреждение при васкулитах характеризуется крайне высокими уровнями плазменного фактора фон Виллебранда (vWF). Исследование vWF и его функции важны для постановки диагноза болезни фон Виллебранда.

Тест 01.02.15.700. Общая гемолитическая способность сыворотки (CH-50).

Определение CH-50 представляет собой интегративный метод оценки активности факторов комплемента классического пути, то есть связанному с активацией комплемента под действием антител (и аутоантител). Кроме того, CH-50 определяет активность терминальных компонентов системы комплемента (МАК-комплекс). Низкая активность CH-50 отмечается как при потреблении комплемента в ходе иммунокомплексного процесса, так и при врожденном дефиците компонентов комплемента (например C2 или C4), приводящего к иммунодефициту и предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям. Исследование CH-50 в комплексе с оценкой концентраций C3 и C4 (**тест 01.02.15.715**) позволяет выявить потребление факторов комплемента при иммунокомплексной патологии или поставить диагноз иммунодефицита системы комплемента.

Тест 01.02.15.1700. Исследование C5a при активации комплемента.

Расщепление C5 фактора комплемента C5 конвертазой является итогом запуска всех трех путей активации системы комплемента

(классического, альтернативного и лектинового), а его протеолитическая активность приводит к формированию мембраноатакующего комплекса. Фактор С5а (анафилотоксин), является продуктом деградации С5 и представляет собой хемоаттрактант и мощный провоспалительный агент. Таким образом, уровни С5а в плазме крови можно рассматривать как интегральный показатель активации системы комплемента. Уровень С5а повышается при заболеваниях с системной активацией комплемента, в том числе С3-гломерулопатии (болезни плотных депозитов и других гломерулонефритах), атипичном ГУС, почечной СКВ, комплемент-опосредованной микроангиопатии, сывороточной болезни и системной иммунокомплексной патологии.

Тест 01.02.15.725. Иммунные комплексы класса IgG, связывающие С1q (С1q-IgG-ИК).

В отличие от распространенных, но часто ошибочных методов определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с помощью преципитации ПЭГ, метод связывания С1q позволяет с высокой специфичностью выявить иммунокомплексную патологию и определить причину потребления комплемента. Совместно с тестом по определению СН-50, определение С1q-IgG-ИК позволяет проводить диагностику вторичной иммунокомплексной патологии при всех аутоиммунных заболеваниях, в том числе иммунокомплексных васкулитах (**тест 01.02.15.730**).

Тест 01.02.15.1560. Исследование концентрации ингибитора С1-эстеразы (С1INH).

Ингибитор С1-эстеразы является основным растворимым ингибитором классического пути системы комплемента, и его функциональный дефицит ведет к рецидивирующему ангионевротическому отеку. Выделяют наиболее частую врожденную и редкие приобретенные формы этого заболевания. У большинства пациентов с дефицитом С1INH отмечается низкое содержание С4 компонента комплемента в сыворотке крови, что указывает на его потребление по классическому пути. Исследование содержания С1INH в плазме следует дополнять исследованием активности С1-INH в плазме крови (**тест 01.02.15.705**).

Тест 01.02.15.1705. Исследование фактора Н комплемента.

Фактор Н является растворимым ингибитором альтернативного пути комплемента, который связывается с белком С3b, ускоряет распад С3-конвертазы, а также действует как ко-фактор фактора I. Фактору Н принадлежит ключевая роль в защите эндотелиальных клеток от активации комплемента при тромботических микроангиопатиях (ТМА). Низкие уровни фактора

Н или снижение его функции отмечают при атипичных формах гемолитико-уремического синдрома (аГУС). У пациентов с аГУС наиболее часто (около 30% случаев) обнаруживают мутации гена фактора Н (CFH), что приводит к снижению его концентрации в сыворотке крови. Аутоантитела к фактору Н обнаруживают приблизительно у 10-15% больных аГУС. Поскольку диагноз аГУС устанавливается путём исключения других причин ТМА, рекомендуется сочетать исследование уровня фактора Н с молекулярно-генетическим исследованием гена CFH.

Тест 01.02.15.1730. Исследование содержания и активности ADAMTS-13 (флюорометрия).

Основной точкой приложения эндотелиальной металлопротеиназы ADAMTS13 являются мультимеры фактора Виллебранда (vWF), образующиеся на поверхности эндотелия, что позволяет предотвратить гиперактивацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Недостаток активности ADAMTS13 приводит к тому, что возникает каскадная реакция агрегации тромбоцитов на поверхности эндотелия с тромбозом сосуда. Это приводит к развитию тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП, болезнь Мошковица) – редкого жизнеугрожающего заболевания, разновидности тромботической микроангиопатии, которая характеризуется неиммунной микроангиопатической гемолитической анемией, неиммунной тромбоцитопенией потребления, лихорадкой, почечной недостаточностью и неврологическими нарушениями. Диагноз ТТП подтверждается при активности ADAMTS13 в плазме менее 10%.

Тест 01.02.15.1535. Исследование фактора фон Виллранда (vWF:Ag).

Фактор Виллебранда представляет собой индуктор сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, который хранится в тельцах Вебера-Палладе эндотелиоцитов и полимеризуется при повреждении эндотелия, индуцируя формирование тромбоцитарного сгустка. Постоянно сниженные плазменные уровни vWF характерны для болезни Виллебранда тип 1, которая является наиболее распространенной формой этого заболевания и характеризуется пропорциональным снижением содержания и активности белка. Причиной болезни является наследственная патология, на фоне миелопролиферации (иногда АИЗ) возможно развитие редких форм приобретенной болезни Виллебранда. Увеличение плазменных уровней vWF возникает на фоне васкулитов различной природы и тромботических микроангиопатий, что позволяет использовать уровни vWF в качестве биомаркера повреждения сосудов.

Тест 01.02.15.1540. Исследование свойств и активности фактора фон Виллераанда (vWF).

Снижение ристоцетин-кофакторной активности (VWF:RCo) и коллаген-связывающей активности VWF:RCA) характерны для 2 типа болезни Виллербранда, сопровождающейся выраженным дефектом функции белка. Уровни vWF и тесты на его активность следует выполнять совместно. Важно отметить, что поскольку большинство форм болезни фон Виллербранда являются аутосомно-доминантными, при обследовании пациентов необходимо использование методов молекулярной генетики.

Тест 01.02.15.1710. Кальгранулин S100 A8/A9 сыворотке крови.

Сывороточный кальпротектин (или кальгранулин) (СК) сопутствует острофазовому ответу при ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Кальпротектин представляет собой кальций-связывающий белок цитоплазмы лейкоцитов, состоящий из гетерокомплекса S100A8/A9. Его сывороточные уровни отражают дегрануляцию (нетоз) лейкоцитов и отмечается при аутовоспалительных заболеваниях, протекающих с нейтрофилезом. Повышенные уровни СК отмечаются при системной форме ЮХА (болезни Стилла), полиартикулярном ЮХА, болезни Кавасаки, болезни Стилла взрослых, рецидивирующем перикардите, семейной средиземноморской лихорадке и других АВЗ, что позволяет рассматривать его в качестве биомаркера этих состояний.

Тест 01.02.15.1510. Определение интерлейкина-18.

Значительная выработка IL-18 происходит как в клетках гранулоцитарно-макрофагальной системы, так и в стромальных клетках ткани на фоне системного воспаления под действием инфламмосомы, параллельно с выработкой IL-1 β . В отличие от последнего, благодаря сравнительно высоким концентрациям, IL-18 лучше отражает макрофагальное воспаление, характерное для аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся выработкой IL-1 β . Уровень IL-18 отражает активность многих АВЗ, включая семейную средиземноморскую лихорадку, системный ювенильный артрит и болезнь Стилла, болезни Кавасаки, кроме того встречается при многих гематологических, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях в рамках синдрома макрофагальной активации (синдрома высвобождения цитокинов). При подозрении на гемофагоцитарный синдром целесообразно сочетать исследование IL-18 и определение уровня гликирования ферритина (тест 01.02.15.506).

Тест 01.02.15.1505. Определение интерлейкина-6.

Интерлейкин-6 (IL-6) является основным макрофагальным цитокином, индуктором которого является IL-1 β , кроме того, положительная обратная связь запускает каскадный синтез IL-6, который лежит в основе острофазовой реакции. Повышение уровня IL-6 является причиной синтеза СРБ, как основного реактанта острой фазы. Хотя сывороточные уровни IL-6 сравнительно малочувствительны к системному воспалению (по сравнению с уровнями СРБ), однако увеличение сывороточных концентраций IL-6 указывает на выраженную системную воспалительную реакцию и «цитокиновый шторм».

Тест 01.02.15.1695. Определение прокальцитонина (метод ИФА).

Прокальцитонин (ПКТ) представляет собой высокочувствительный и высокоспецифичный маркер системной бактериальной инфекции (реже отмечается при системных грибковых и протозойных инфекциях). Уровень ПКТ у здорового человека чрезвычайно низкий – менее 0,05 нг/мл. При неосложненной вирусной инфекции не отмечается значимого повышения уровня ПКТ. Уровни от 0,5 до 2,0 нг/мл указывают на повышенный риск септических осложнений, а ≥ 2 нг/мл свидетельствуют о сепсисе или септическом шоке. Время полужизни молекулы ПКТ составляет около 48 часов, поэтому обратная динамика показателя малоинформативна.

Тест 01.02.15.1515. Определение интерлейкина-10.

Интерлейкин-10 (IL-10) обычно относят к группе противовоспалительных цитокинов. Побочным эффектом избыточного синтеза IL-10 может быть развитие хронического воспаления и хронических инфекций вследствие неспособности иммунных механизмов полностью подавить воспаление. Рекомендуется оценивать системный уровень IL-10 для оценки хронизации воспаления различного генеза.

Тест 01.02.15.470. Определение неоптерина (НПТ).

Неоптерин является метаболитом нуклеиновых оснований, который синтезируется преимущественно макрофагально-моноцитарными клетками под действием интерферона-гамма. Продукция неоптерина значительно возрастает при активации клеточного иммунитета при вирусных инфекциях (вирусных гепатитах, ВИЧ), туберкулезе, хламидиальной инфекции, атипичной пневмонии, аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваниях, гранулематозных процессах, в частности саркоидозе. Концентрация неоптерина остается в норме при местных и системных бактериальных инфекциях. Учитывая наличие многочисленных тестов диагностики применение ИИ актуально.

В настоящее время в России используются для диагностики аутоиммунных заболеваний автоматические анализаторы ALEGRIA для иммуноферментного анализа (ИФА) и AKLIDES (непрямая иммунофлюоресценция, НРИФ)⁸³.

3.3. Разработка программных медицинских изделий на основе искусственного интеллекта для диагностики аутоиммунных заболеваний

Известно, что в медицине скорость и точность обработки данных - одни из опорных параметров для успешной реализации каждой задачи. Особенно в силу различных ограничений это имеет значение при лабораторных исследованиях. В области интерпретации технологии ИИ открывают возможности для эффективного использования лабораторных результатов в виде когнитивных систем и систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР), так как врачу сложно оценить все сведения о пациенте и соотнести их с последними научными данными. Одним из первых крупных мировых проектов применения технологий ИИ для создания СППВР является система IBM Watson. В этом решении использованы МО и методы обработки естественного языка (NLP) для анализа данных, понимания и выведения закономерностей из огромных объемов разрозненных данных. Несмотря на большие инвестиции и широкую известность, проект воспринимался в научном мире как неудачный, из-за чего в 2021 г. компания IBM объявила о продаже проекта. На пути к пока недостижимой цели создания идеального цифрового доктора компания выпускала узкие продукты, в частности Watson for Oncology (WFO), который, анализируя информацию об онкологическом пациенте с включением генетических исследований, выдавал возможные варианты лечения и противопоказания. По данным метаанализа 9 исследований, включивших 2463 пациента, общий коэффициент соответствия между решениями междисциплинарных команд врачей и WFO составил 81,52% и зависел от стадии заболевания⁸⁴. В первую очередь, тест рассчитан на болезни, диагностируемые на поздних стадиях, аутоиммунные и инфекционные заболевания. Компании Microsoft и Adaptive Biotechnologies намерены совместно разработать метод анализа крови для расшифровки иммунной

⁸³ Марини Н., Маркезин С., Оталора С., Водзински М., Капуто А., ван Рейтховен М. и др. Раскрытие потенциала цифровых данных о патологии путем обучения компьютерных моделей диагностики без участия человека/Н. Марини и др./NPJ Digit Med. – 2022. – № 5. – С.102. doi: 10.1038/s41746-022-00635-4

⁸⁴ Stafford I, Kellermann M, Mossotto E, Beattie R, MacArthur B, Ennis S. A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases/NPJ Digit Med. 2020;3(1). <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0229-3>

системы человека, который, как рассчитывают разработчики, в будущем сможет стать универсальным способом обследования. Тест будет сфокусирован на болезнях, диагностируемых на очень поздних стадиях (рак поджелудочной железы), трудно диагностируемых аутоиммунных заболеваниях (рассеянный склероз) и инфекционных заражениях с периодическими обострениями (болезнь Лайма). Информация иммунной системы человека кодируется в содержащихся в крови Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах. Т-лимфоциты имеют соответствующие поверхностные белковые комплексы – Т-клеточные рецепторы, генетический код которых хранит информацию о борьбе с определенным антигеном или признаком заболевания. Анализ структуры рецепторов может выявить болезни, которым противостоял или противостоит организм, даже на тех этапах, когда другие методы еще не способны их диагностировать, объяснили в Microsoft. Сопоставление генетической структуры триллионов Т-клеточных рецепторов с антигенами требует огромных вычислительных мощностей, поэтому компания использует технологии искусственного интеллекта и машинного обучения для расшифровки и выявления этих соответствий. Предполагается, что отличительной особенностью теста будет способность определять широкий спектр болезней одновременно. Например, аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) – редкие аутоиммунные состояния печени и желчевыводящих путей с неизвестной этиологией и ограниченными возможностями лечения⁸⁵. Болезни характеризуются высокой степенью сложности, что создает большие проблемы в понимании их этиопатогенеза, разработке новых биомаркеров и инструментов стратификации риска и, в конечном итоге, создании новых лекарств. Искусственный интеллект считается одним из лучших кандидатов для оказания поддержки исследователям и клиницистам в понимании биологической сложности. Аутоиммунные заболевания печени представляют собой хронические заболевания, поражающие печень и желчевыводящие пути, с предполагаемым аутоиммунным патогенезом, и включают аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ), и первичный склерозирующий холангит (ПСХ)⁸⁶. Сочетание низкой распространенности, неизвестной этиологии и высокой степени гетерогенности среди пациентов, удовлетворяющих одним и тем же диагностическим критериям, до сих пор

⁸⁵ Оценка ключевых гистопатологических особенностей при аутоиммунном гепатите/ Ю.С.Бур, К.М. Ньюкерк, Б.И. Витте, К.Дж. Малдер, Г. Боума, Э. Блумена//Гистопатология. – 2015. № 66. – С.51-62. doi: 10.1111/his.12558

⁸⁶ Гиллиган Л.А. Дифференциация детских аутоиммунных заболеваний печени с помощью количественной магнитно-резонансной холангиопанкреатографии/Л.А. Гиллиган и др.//Абдоминальная хирургия.- 2020. - № 45. – С.68-76. doi: 10.1007/s00261-019-02184- z

препятствовало разработке лекарств, особенно для PSC и АИВ. Тем не менее, высокопроизводительные технологии секвенирования ДНК и РНК, цифровая патология и цифровая радиология также постепенно проникают в эту область⁸⁷. В последние годы становится все более доступным большое количество экспериментальных и клинических данных, что требует специальных аналитических систем, способных обрабатывать большие объемы данных. Искусственный интеллект – широкая научная область, включающая множество подотраслей. Существует взаимосвязь между ИИ, машинным обучением (ML) и глубоким обучением (deep learning, DL). Искусственный интеллект включает в себя несколько областей, и наиболее важными из них для медицинских приложений являются ML и DL. Алгоритмы ML создают модели, которые обучаются на основе выборочных данных (обучающих данных) и затем способны делать выводы / предсказания на основе новых данных. ML представляет особый интерес для биомедицинской области, поскольку может распознавать закономерности в данных и использовать их для получения новых биологических знаний. DL – подраздел ML, который использует несколько слоев информации для извлечения признаков из исходных результатов. Этот тип искусственного интеллекта особенно хорошо подходит для обработки изображений. Инициатива направлена на разработку передовых технологий, включающих различные одноклеточные технологии, для исследования клеточной гетерогенности и пространственной молекулярной информации, чтобы лучше определять местоположение болезнетворных клеток в ткани. Эта информация будет собираться продольно с помощью небольших / жидких биопсий и интегрироваться с EHRs пациентов. Органоидные модели, полученные от здоровых и больных людей, будут представлять собой экспериментальное звено конвейера. Самоочевидно, что для увеличения объема генерируемой информации потребуются специальные навыки и инфраструктура в области биоинформатики и, в конечном счете, ML. Одной из предполагаемых конечных целей является внедрение систем на основе искусственного интеллекта, которые помогут принимать клинические решения в повседневной практике. В рамках этого проекта были определены пять основных направлений: рак, неврологические заболевания, инфекции, сердечно-сосудистые заболевания и аутоиммунная патология печени (CIDS). Что касается последних, к которым относятся заболевания печени, неотложной задачей является исследование клеточной

⁸⁷ Тиниакос Д.Г., Брейн Дж.Дж., Бери Я. Роль гистопатологии при аутоиммунном гепатите// Dig Dis.- 2015. № 33 – С.53-64. doi: 10.1159/000440747

гетерогенности и того, как это влияет на течение заболевания и различия в реакции на лечение. Системный подход, посвященный CIDS, был предложен консорциумом SYSCID (*подход системной медицины к хроническим воспалительным заболеваниям*)⁸⁸.

Консорциум признает, что область иммуноопосредованных заболеваний отстает от областей исследования рака и сердечно-сосудистой системы в своем переходе к точной медицине из-за некоторых препятствий. Первый связан с проблемой отсутствия наследуемости, концепцией, согласно которой успешные GWAS выявили множество вариантов, связанных с риском развития CIDS, но каждый из них имеет небольшое влияние *сам по себе*; в настоящее время предлагается множество стратегий для восполнения этого пробела, включая внедрение ML поверх классической статистической генетики. Тем не менее, отсутствие наследуемости влияет не только на CIDS, но и на большинство сложных признаков. Вторая проблема связана с фрагментацией диагностических и терапевтических путей при CIDS, несмотря на то, что они характеризуются совпадением в их молекулярной карте риска; Исследователи SYSCID выступают за развитие специализированных центров по лечению воспаления, где разные специалисты лечат эти заболевания аналогично тому, что уже произошло с злокачественными опухолевыми процессами. Третья проблема связана с несоответствием между сложностью данных omics и необходимостью простых оценок в клинической практике; этот разрыв все еще велик для CIDS. Продольное отслеживание того, что происходит в пораженных тканях, вероятно, неосуществимо из-за недоступности, что требует применения биомаркеров крови. Смена культурной парадигмы, необходимой для развития системной иммунологии как дисциплины, заключается в переходе от подхода, основанного на гипотезах, изучающего отдельные молекулы, типы отдельных клеток и т.д., к свободной от гипотез интеграции различных слоев информации: именно здесь ML может сыграть ключевую роль благодаря своим характеристикам. Имеются доказательства того, что гетерогенность возникает на межиндивидуальном уровне [например, идентификация локусов молекулярных количественных признаков, специфичных для конкретного типа клеток (QTLs), которые зависят от различных генетических вариантов] и на внутрииндивидуальном уровне (благодаря характеристике различных популяций клеток в тканях с

⁸⁸ Количественная многопараметрическая MPT как неинвазивный инструмент стратификации у детей и подростков с аутоиммунными заболеваниями печени/К. Яновски и др.//Хирургия. – 2021. - № 11. – С.52-61. doi: 10.1038/s41598-021

использованием секвенирования отдельных клеток). SYSCID также работает в рамках европейской исследовательской программы Horizon2020 и фокусируется на трех типичных аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном артрите, системной красной волчанке и воспалительных заболеваниях кишечника. Будут доступны пять уровней данных примерно для 50 000 человек: варианты SNP, метилом ДНК, транскриптом, гликом иммуноглобулина и микробиом кишечника. Каноническое статистическое моделирование и новые методы ML будут использоваться для выявления биомаркеров, подтипов заболеваний, прогностических моделей для индивидуального лечения и новых стратегий перепрограммирования. Контролируемое обучение может использоваться для разделения групп в соответствии с интересующими клиническими параметрами, такими как реакция на лечение; вероятно, это будет дополнительный или последующий подход, поскольку он требует определенной предварительной проверки гипотезы. Обучение без учителя будет иметь решающее значение для объединения людей на основе различных уровней информации. Подводя итог, можно сказать, что превращение мультимедицинской интеграции в процесс, который генерирует ценные научные знания для внедрения в клинику, требует сотрудничества нескольких ученых из разных областей.

Ученые представили новый алгоритм искусственного интеллекта, который обучили на данных для повышения точности диагностики аутоиммунных заболеваний⁸⁹.

Сегодня эта группа диагнозов чаще всего выявляется на прогрессирующей стадии. Кроме того, у врачей отсутствуют препараты для целевого лечения. Новый ИИ показал, что может решить обе проблемы. Алгоритм изучил лежащий в основе аутоиммунных заболеваний генетический код, чтобы точно смоделировать экспрессию и регуляцию конкретных генов, связанных с различными болезнями. На первом этапе ИИ обучали на данных 14 распространенных диагнозов, включая волчанку, болезнь Крона, язвенный колит и ревматоидный артрит. Кроме геномных данных также включили в анализ эпигенетические результаты, чтобы лучше понимать, как гены могут изменяться под воздействием факторов окружающей среды. Благодаря этому они смогли идентифицировать гораздо больше генов риска аутоиммунных заболеваний, которые на самом деле оказывают специфическое

⁸⁹ Стресс-тест для контроля качества диагностической модели на основе глубокого обучения в цифровой патологии/Б. Шемиг-Маркефка и др.//Mod Pathol. – 2021. № 34. – С.98-108. doi: 10.1038/s41379-021-00859

воздействие. Затем ИИ помог найти потенциальные лекарственные средства, способные нейтрализовать экспрессию генов в клетках, связанных с заболеванием. Например, при язвенном колите терапевтический потенциал показал витамин К и препарат метформин.

В перспективе прогнозируется высокий потенциал ИИ для диагностики и разработки новых стратегий лечения аутоиммунных заболеваний⁹⁰.

В настоящее время пациенты чаще всего узнают о диагнозе при наличии выраженных симптомов. При этом в качестве терапии им предлагаются препараты, способные только снижать проявления болезни. Новой надеждой для пациентов с аутоиммунными заболеваниями является CART-терапия. При системной красной волчанке развилась стойкая ремиссия⁹¹.

⁹⁰Национальная стратегия развития искусственного интеллекта до 2030 года. - 2021. <https://kremlin.ru/acts/news/61785>

⁹¹ К вопросу о совершенствовании лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний/А.М. Маймакова и др.//Вестник АГИУВ, 2014. - № 4. - С.75-79.

Глава 4. Экспериментальные модели лабораторных животных для изучения патологических состояний

4.1. Лабораторная модель иммунодефицита

Использование модели лабораторных животных, в качестве альтернативы ИИ, с высокой степенью надежности позволяет воспроизвести заболевание, характерное как для самого животного, так и для человека, изучить патогенез, течение и варианты исхода заболевания. Биологические модели широко используются в генетике, физиологии, онкологии, трансплантологии, фармакологии. Доклинические испытания новых иммунобиологических, антибактериальных, противовирусных, химиопрепаратов и т.д. на животных, предшествуют клиническим и являются неотъемлемым этапом их регистрации как в России, так и за рубежом.

В иммунологии одной из наиболее востребованных вариантов биологической модели является модель иммуносупрессии. Ее используют для оценки действия противоопухолевых препаратов, иммуномодуляторов, при разработке моделей антропонозных инфекций и т.д.⁹²

Актуальность проблемы обосновала цель экспериментального исследования – разработать модель иммуносупрессии при помощи теоретически и экспериментально обоснованной дозы дексаметазона.

Материалы и методы. В работе использовали 40 аутбредных мышей самцов массой 20 г., полученных из питомника ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, г. Киров. Все работы с животными проводили в соответствии с морально-этическими принципами проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированными Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) и Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (2000 г.).

Для создания состояния иммуносупрессии применяли дексаметазон по 4 мг/мл в ампулах (АО «Научно-производственный центр «ЭЛЬФА», Россия).

Оценку иммунного статуса мышей проводили, определяя уровень относительного и абсолютного количества лимфоцитов крови, а также фагоцитарный индекс нейтрофилов периферической крови.

⁹² Основные проблемы экспериментальных исследований новых иммунобиологических препаратов на биологических моделях лабораторных животных / Н. В. Богачева, И. В. Зайцева, С. В. Попова, К. Н. Коротаева // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 4(68). – С. 74-81. – DOI 10.24411/2220-7880-2020-10135.

Определение уровня содержания лимфоцитов относительно лейкоцитов (в процентном соотношении) в периферической крови животных проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoTMII (BD Biosciences, США), оборудованном двухлазерной оптической системой (488 нм и 633 нм), с использованием моноклональных антител торговой марки BD Pharmingen™ – CD3-APC, CD45-PerCP-Cy5.5, CD8A PE-Cy7, CD19-PE, CD4-FITC, CD16/32, немеченые. Абсолютное количество лейкоцитов (количество клеток в одном мкл крови – кл./мкл) определяли методом кондуктометрии с гидродинамическим фокусированием на гематологическом анализаторе ХТ-4000i (Sysmex Corporation, Япония) с использованием стандартного комплекта реагентов. Абсолютное количество популяций и субпопуляций лимфоцитов рассчитывали от известного, определенного на геманализаторе абсолютного количества лейкоцитов, используя относительные значения содержания соответствующих клеток (выраженные в процентах), определенные методом проточной цитофлуориметрии, принимая при этом лейкоциты за 100 %.

Кровь брали в забуференный раствор, содержащий антикоагулянт К2EDTA. Перед проведением исследования кровь смешивали с очищенными крысиными IgG 2b анти-мышинными моноклональными антителами к CD16/CD32 для блокировки Fc-рецептора, затем - обрабатывали по стандартной процедуре «связывание с моноклональными антителами+лизирование без фиксации и отмывания».

Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов использовали частицы латекса размером 0,8 мкм («Sigma-Aldrich», США). Латекс предварительно разводили раствором Хенкса в 10 раз. Гепаринизированную кровь смешивали с готовым раствором латекса в соотношении 2:1. Инкубацию смеси проводили в течение 30 минут с трехкратным перемешиванием через каждые 10 минут. По окончании инкубации делали мазки, фиксировали их раствором Май-Грюнвальда, после чего окрашивали азур-эозином. Используя микроскоп («Микмед-2», Россия) определяли фагоцитарный индекс – процент клеток, участвующих в фагоцитозе.

Расчет средних значений и доверительных интервалов проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Перед расчетом достоверности различий между средними арифметическими величинами, при уровне значимости 95 %, проведена проверка того, что полученные экспериментальные данные подчиняются нормальному закону распределения и дисперсии выборок незначительно отличаются одна от другой.

Результаты исследования. В качестве препарата для разработки модели иммуносупрессора был выбран дексаметазон. Среди других иммуносупрессоров, которые наиболее часто используются для разработки лекарственной модели иммуносупрессии, он обладает наименьшими побочными эффектами. Он обладает большей активностью, чем другие иммуносупрессоры: 0,5 мг дексаметазона соответствуют примерно 3,5 мг преднизолона, 15 мг гидрокортизона, период полувыведения для экспериментального маневра, например, для приживаемости микроорганизма на фоне сохраняющейся иммуносупрессии, больше и составляет 48-72 ч

Для создания модели иммуносупрессии была обоснована доза дексаметазона 40 мг/животное/сутки⁹³.

Всем животным в опытной (n=20; дексаметазон вводили в дозе 0,04 мг на животное в сутки в течение трех дней внутривентриально) и контрольной группе (n=20; дексаметазон не вводили) определяли фоновые показатели уровня содержания в периферической крови абсолютного и относительного количества лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, а также оценили фоновую фагоцитарную активность нейтрофилов по фагоцитарному индексу методом микроскопии. Протокол исследования на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoTMII (BD Biosciences, США) по определению относительного содержания клеток в крови животных представлен на рисунке 4.

⁹³ Богачева Н. В., Попова С. В., Коротаева К. Н., Исаева Н. В. Способ расчета дозы дексаметазона для разработки модели иммуносупрессии на мышах // Патент RU 2 748 123 C1 от 19.05.2021.

Гистограммы, используемые на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoTMII (BD Biosciences, США) для определения относительного содержания клеток

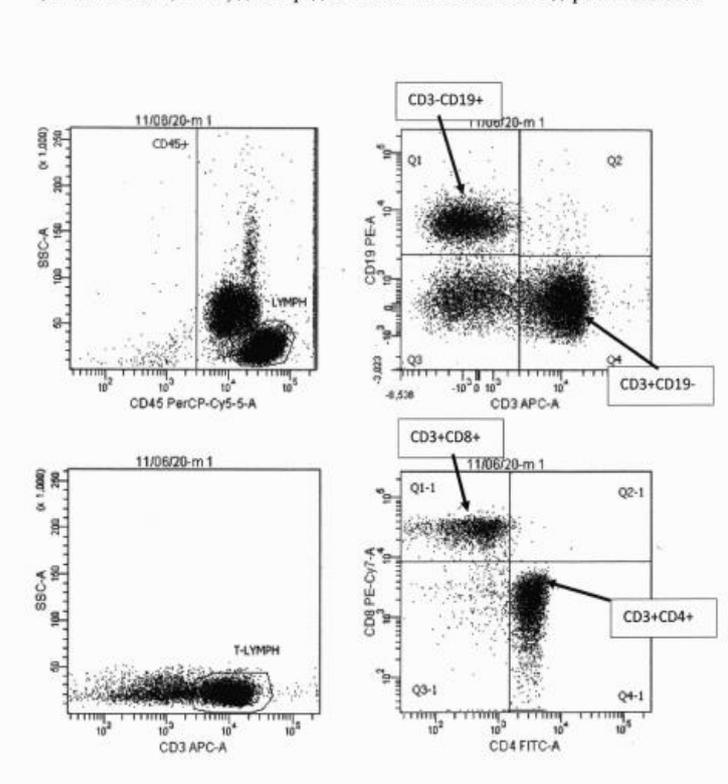


Рисунок 4 – Протокол исследования относительного содержания клеток в крови животных на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoTMII (BD Biosciences, США)

Динамика уровня содержания лимфоцитов периферической крови животных, а также ФИ на фоне введения дексаметазона, представлены в таблице 1.

С 4 по 8 день (пятикратно) от момента последнего введения дексаметазона животным опытной группы перорально при помощи шприца с прилагаемым круглым наконечником, имеющим отверстие, вводили чистую культуру *H. pylori* в объеме 0,2 мл в концентрации 1×10^9 кл./мл. 2-й (контрольной) группе животных с 4 по 8 день от начала эксперимента вводили препарат *H. pylori* в той же концентрации и по той же схеме, что и животным в 1-й группе.

Результаты фоновых иммунологических показателей животных в динамике на 4, 8, 12 и 16 день от начала эксперимента представлены в таблице 8.

Таблица 8

Динамика содержания лимфоцитов в периферической крови у нелинейных белых мышей, а также фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне введения дексаметазона

Показатель	Уровень содержания показателя (процент участия в фагоцитозе) на сутки исследования (M±m)									
	0 (контроль)		4		8		12		16	
	кл. в мкл	%	кл. в мкл	%	кл. в мкл	%	кл. в мкл	%	кл. в мкл	%
Лейкоциты	8650,0 ± 727,89	100	6150,0 ± 1156,9	100	7416,7 ± 568,9	100	7250,0 ± 665,7	100	8283,3 ± 727,3	100
Лимфоциты	5391,1 ± 484,5	61,4 ± 1,6	3069,8 ± 758,7*	49,03 ± 5,03*	4172,6 ± 283,9	55,5± 2,1*	4529,9 ± 375,2	62,9 ± 2,5	5122,5 ± 472,4	62,3 ± 2,9
Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	2432,2 ± 254,1	45,2 ± 2,4	1027,6 ± 309,5**	32,12 ± 2,17**	1549,1 ± 126,7*	38,2± 2,3*	1705,6 ± 71,5*	38,5 ± 2,6	2067,5 ± 147,4	41,1 ± 2,4
В-лимфоциты (CD3-CD19+)	1891,0 ± 198,6	35,0 ± 1,6	1481,9 ± 361,7	47,70 ± 3,40	1848,5 ± 160,6	45,1± 2,0	2185,6 ± 292,5	47,4 ± 2,3	1998,3 ± 284,2	38,6 ± 2,8
Т-хелперы (CD3+CD4+)	1717,6 ± 163,2	32,7 ± 1,84	698,5 ± 208,4**	22,02 ± 1,59**	1021,3 ± 101,8**	25,0± 1,5**	1134,1 ± 44,6**	25,8 ± 2,2**	1476,4 ± 134,3	28,8 ± 0,6
Т-цитотоксические (CD3+CD8+)	651,2 ± 128,1	12,8 ± 1,6	285,5 ± 79,0*	8,9 ± 1,2	456,5 ± 37,1	11,42 ± 1,18	562,8 ± 55,5	12,5 ± 1,1	568,2 ± 64,1	11,6 ± 1,1
ФИ	Н	57,7 ± 3,7	Н	29,9 ± 2,0**	Н	32,3 ± 3,94**	Н	41,2 ± 5,6*	Н	46,7 ± 2,6*

Примечания: 1. «*» - $p \leq 0,05$ – статистическая значимость различий в сравнении с контролем (до введения дексаметазона); 2. «**» - $p \leq 0,01$ – статистическая значимость различий в сравнении с контролем (до введения дексаметазона); 3. «Н» - показатель не определяли

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что на фоне введения дексаметазона достоверно снижается общее количество лимфоцитов как в абсолютном, так и в относительном количестве, как за счет Т-, так и за счет В лимфоцитов. Снижение абсолютного количества лимфоцитов происходит преимущественно за счет Т-лимфоцитов, среди последних – за счет Т-лимфоцитов хелперов. Статистическая значимость различий абсолютных и относительных значений Т-хелперов в сравнении с контролем на 4, 8, и 12 день после начала введения дексаметазона составляет от $p \leq 0,05$ до $p \leq 0,01$. Динамика относительных показателей клеток соответствует абсолютным значениям и свидетельствует о сформировавшемся состоянии иммунодефицита в организме животных на фоне введения дексаметазона по

выбранной схеме. Максимальное достоверное снижение лимфоцитов отмечено на 4-8 день с постепенным повышением абсолютных и относительных значений на 12-16 день от начала эксперимента (1-й день введения дексаметазона).

Функциональная активность фагоцитов, определенная по проценту данных клеток, участвующих в фагоцитозе, максимально снижена также на 4 и 8 день от начала эксперимента, достоверность различий в сравнении с фоном сохраняется до 16 дня исследования, имея тенденцию к восстановлению.

Период с 4 по 8 день является наиболее благоприятным для приживаемости возбудителей антропонозных инфекций, что и обосновало введение культуры *H. pylori* именно в данный интервал с максимально сформированной в организме животного иммуносупрессией.

На 9-й день мышей из опытной и контрольной группы подвергли эвтаназии. У каждого животного выделяли желудок, и проводили гомогенизацию тканей органа, используя небольшое количество стерильного раствора натрия хлорида, стерильную керамическую ступку и пестик. 100 мкл полученной суспензии тканей желудка, полученной от каждого животного, засеивали на отдельно взятую чашку Петри с колумбийским агаром и антибиотиками (ванкомицином и амфотерицином). Засеянные чашки Петри ставили в эксикатор, где были созданы микроаэрофильные условия (5 % O₂, 5-10 % CO₂, 85-90 % N₂). Посевы инкубировали в термостате в течение 5 суток при температуре 37 °С. Через пять суток на всех чашках Петри, засеянных материалом, полученным от опытных животных, наблюдали рост непрозрачных, выпуклых колоний размером 0,5-2 мм, похожих на капли росы. По результатам микроскопии мазков, сделанных из выросших колоний, были обнаружены тонкие, изогнутые грамм-отрицательные палочки размером от 2 до 4 мкм. При биохимическом исследовании чистой культуры выявлена положительная уреазная, оксидазная и каталазная активность, характерная для данного микроорганизма. Кроме этого, принадлежность культуры, выделенной из биологического материала животных опытной группы животных к *H. pylori* была подтверждена при тестировании чистой культуры с использованием иммунохроматографической тест-системы «РЭД Helicobacter pylori» (Россия). На чашках Петри, засеянных биологическим материалом, полученным от животных контрольной группы, роста колоний *H. pylori* выявлено не было.

Таким образом, в результате использования дексаметазона в обоснованной дозе была разработана модель иммуносупрессии, которая успешно может быть использована при изучении в различных областях фундаментальной медицины.

4.2. Лабораторная модель комплексного дисбиоза

Применение антимикробной терапии чаще всего проявляется комплексным нарушением микробиоты одновременно нескольких различных биотопов организма человека. Так, наиболее частой причиной нарушения микробиоциноза урогенитального тракта является количественное и качественное нарушение микробиоты кишечника. Взаимодействие микробиоцинозов двух биотопов, влагалища и кишечника, является научно-обоснованным и требует комплексного решения проблемы при возникающих в результате экзогенных или эндогенных причин нарушениях. Лабораторная модель комплексного дисбиоза влагалища и кишечника с успехом может быть использована для оценки новых иммунобиологических препаратов (пре- и пробиотиков, симбиотиков, метабиотиков, аутопробиотиков) на этапе их доклинических исследований и формирования эффективных схем лечения состояний дисбиоза.

Все вышесказанное обосновывает актуальность и цель экспериментального исследования – разработать модель комплексного дисбиоза при помощи теоретически и экспериментально обоснованной дозы цефтриаксона.

Материалы и методы. В работе использовали 10 крыс самок линии WESTAR массой 290 ± 10 г., находящихся в питомнике ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, г. Киров. Все работы с животными проводили в соответствии с морально-этическими принципами проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированными Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) и Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (2000 г.).

Для создания состояния дисбиоза влагалища применяли цефтриаксон – порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 1 г. во флаконе (ООО «МАКИЗ-ФАРМА», (Россия)); лидокаин 2%-2,0 мл (НПО МИКРОГЕН, АО (Россия)).

Для определения общей микробной обсемененности использовали триптиказеино-соевый агар («ФБУН ГНЦ ПМБ»); для *Lactobacillus* spp. – MRS агар и MRS бульон («Pronadisa», Испания); для *Bifidobacterium* spp. –

бифидум-среда «Питательная среда для культивирования и выделения бифидобактерий сухая» («ФБУН ГНЦ ПМБ»); для энтерококков – энтерококкагар («ФБУН ГНЦ ПМБ»); для представителей семейства энтеробактерий – агар Эндо («ФБУН ГНЦ ПМБ»); для *Staphylococcus* spp. – стафилококкагар («ФБУН ГНЦ ПМБ»); для *Streptococcus* spp. – стрептококкагар (HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Индия); для *Candida* spp. – агар Сабуро («ФБУН ГНЦ ПМБ») и др. Посев материала на плотные питательные среды проводили по методу Голда, на жидкие – методом титрования. Материал инкубировали при 37 °С в течение 72–96 часов с использованием газогенераторных пакетов для капнофилов и анаэробов («Oxoid TM CO2Gen TM Compact Sachet», Part № CD0020C, Великобритания). Чашки Петри со средой Сабуро инкубировали при 24 °С в течение 120 часов. Рассев и инкубацию чистых культур осуществляли в аналогичных условиях. Для идентификации выделенных чистых культур использовали времяпролетную масс-спектрометрию с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (Vitek MS, BioMerieux, Франция).

Результаты исследования.

На первом этапе рассчитали дозу цефтриаксона для животных. Для этого использовали пересчет максимальной дозы антибиотика, применяемой у человека, на животное, с учетом поверхности и массы тела животного, разницы межвидового метаболизма⁹³.

На втором этапе провели работу по созданию модели комплексного дисбиоза влагалища и кишечника на 10 крысах линии WESTAR. Для этого цефтриаксон в дозе 0,1 г, вводили в течение 10 дней внутримышечно. Состав микрофлоры влагалища определяли до- и на 3 день после окончания введения цефтриаксона. Забор биологического материала проводили из влагалища стерильным тампоном в пробирку с транспортной средой Эймса («ФБУН ГНЦ ПМБ») и немедленно доставляли в лабораторию⁹⁴.

Оценку состояния дисбиоза у крыс линии WESTAR (n=10) проводили на фоне введения цефтриаксона до- и после введения препарата (таблица 9).

⁹⁴ Богачева Н. В., Хасаншина З. Р., Смертина М. Л., Дунаева Е. Б., Скочилова В. И. Способ расчета дозы цефтриаксона для разработки модели комплексного дисбиоза на крысах линии WESTAR. – дата регистрации 22.07.2024. Рег. № 2024120550.

Таблица 9

Количество представителей микробиоты влагалища и кишечника до- и после введения цефтриаксона

Представители микробиоты	Среднее значение количества микроорганизмов (Ме (25% - 75%), выделенных			
	из биологического материала влагалища крыс (n=10), Ig КОЕ /тампон		из биологического материала кишечника (фекалий) крыс (n=10), / Ig КОЕ /г	
	до введения цефтриаксона	после введения цефтриаксона	до введения цефтриаксона	после введения цефтриаксона
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,65 (5,14; 5,76)	4,85 (4,51; 5,09)	6,7 (6,48;7,10)	3,70 (3,48; 4,10)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	4,65 (4,49; 4,94)	3,30 (3,06; 3,44)	7,00 (6,88; 7,81)	5,00 (4,88; 5,04)
<i>Enterococcus</i> spp.	4,00 (3,61; 5,38)	3,65 (3,40; 3,70)	4,70 (4,61; 2,40)	3,49 (3,26; 3,55)
<i>Staphylococcus</i> spp.	4,60 (4,54; 4,78)	2,88 (2,10; 3,33)	2,0 (1,70; 2,40)	0
<i>Streptococcus</i> spp.	3,90 (3,81; 4,59)	2,60 (2,54; 2,78)	Н	Н
<i>Morganella morganii</i>	4,78 (4,30; 4,90)	0	Н	Н
<i>Escherichia coli</i>	4,78 (4,30; 4,90)	2,30 (2,18; 2,48)	7,78 (7,76; 8,20)	3,41 (3,16; 3,63)
<i>Escherichia coli</i> лактозонегативная	Н	Н	0	1,90 (1,81; 1,95)
<i>Haemophilus</i> spp.	2,3 (2,0; 2,6)	0	Н	Н
<i>Candida</i> spp.	0	3,65 (3,35;4,70)	0	5,78 (5,48; 6,63)

Примечание: «Н» – микроорганизм не выделен; Ме (25% - 75%) – медиана и интервал между 25-м и 75-м процентилями (интерквартильный размах)

Из данных, представленных в таблице, следует, что на фоне введения 0,1г цефтриаксона внутримышечно в течение 10 дней произошло достоверное снижение более чем на Ig КОЕ /тампон ($p < 0,05$) основных представителей микрофлоры влагалища (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp.), снизилось количество условно-патогенных микроорганизмов *Staphylococcus* spp. *Streptococcus* spp. *Morganella morganii*, *Escherichia coli* – за счет фармакокинетической активности цефтриаксона в отношении данных бактерий; выделены и идентифицированы представители рода *Candida* spp. в количестве более 3 Ig КОЕ /тампон при их отсутствии до назначения антимикробного препарата. Аналогичная картина достоверного снижения более чем на Ig КОЕ /г ($p < 0,05$) основных представителей микрофлоры кишечника (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp.); отсутствие после использования препарата, из-за фармакокинетической активности цефтриаксона, условно-патогенных микроорганизмов – *Staphylococcus* spp. *Streptococcus* spp.; появление, при сформированном состоянии дисбиоза, *Escherichia coli* лактозонегативной и

представителей рода *Candida* spp. была выявлена при оценке микрофлоры кишечника.

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что введение цефтриаксона крысам массой 300 г. в дозе 100 мг ежедневно внутримышечно в течение 10 дней формирует состояние комплексного дисбиоза влагалища и кишечника.

Работа выполнена при поддержке грантов: ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (1-2024-ГРАНТ); программы УМНИК (договор № 18682ГУ/2023)

4.3. Лабораторная модель аутоиммунной патологии

4.3.1 Особенности применения лабораторной модели аутоиммунной патологии в условиях цифровых технологий

В настоящее время для моделирования используются специальные породы животных, культуры клеток и компьютерное моделирование. Изучение аутоиммунных заболеваний проводится на уровне генов и генома. Каждый эксперимент должен сопровождаться списком документов с указанием цели тестирования, гипотезы, обоснованием выбора конкретной модели *in vivo* животного, вида, породы его, подробной информации о каждом эксперименте, включая дизайн и количество животных, инструкции, методы статистического анализа⁹⁵. Для проведения фундаментальных исследований в иммунологии лучшим объектом являются инбредные мыши. Инбредные животные получены путем инбридинга (*in breed*- выводить породу), то есть последовательных близкородственных скрещиваний с целью получения гомозиготного и генетически идентичного потомства. Главная цель выведения чистых линий мышей и исследований на них – получение возможности многократного повторения экспериментов на генетически одинаковых организмах, то есть обеспечение воспроизводимости результатов исследований, что исключено при использовании беспородных животных. Преимущество применения экспериментальных мышей в аутоиммунологии: короткий срок беременности (21 сутки), 5-8 особей в одни роды, оптимальная себестоимость по сравнению с другими млекопитающими, схожесть структуры и

⁹⁵ Гомзикова М.О. и др. Основы проведения биомедицинских исследований на лабораторных животных/М.О. Гомзикова, А.Г. Маланьева, З.О. Сираева – Казань: ИД «МедДок», 2021. – 124 с.

функции иммунной системы мыши и человека, высокая жизнеспособность⁹⁶. Наиболее часто для воспроизведения аутоиммунной патологии применяют линии инбредных мышей: SJL (гаплотипа H-2^S, сублинии SJLJ), SWR (сублинии SWR/J). Д. Фонтенот и А. Руденский (2005) показали, что экспрессия гена FoxP3 является существенным и определяющим моментом в дифференцировке в тимусе Т-регуляторных клеток (Treg), открытых Сакагучи в 1995-1996 гг. и ответственных за поддержание иммунологической толерантности к нормальным тканям своего организма и гомеостаза в иммунной системе, а также за контроль аутоиммунных и опухолевых заболеваний⁹⁷. Селекционеры вывели линии мышей с аутоиммунной патологией: NZB, (NZB*NZW)F1, MRL/Mp-lpr/lpr, MRL/Mp-+/+0, C57Bl/KS-db/db, NOD, EAGM, EAE, EAT. NZB (New Zealand Black) новозеландские черные мыши с аутоиммунной гемолитической анемией, сывороточные антиэритроцитарные антитела мышей связывают эритроциты без агглютинации; (NZB*NZW)F1 – гибриды первого поколения черных и белых новозеландских мышей с спонтанным развитием СКВ-подобного синдрома и гломерулонефрит, высоким содержанием антител к ДНК; MRL/Mp-lpr/lpr – мыши с СКВ и ревматоидным артритом, синдромом повышенной лимфолифляции, увеличенными лимфоузлами, повышенным содержанием антител против иммуноглобулинов и ДНК, недостаточность процессов апоптоза лимфоцитов; MRL/Mp-+/+0 – мыши с хроническим гломерулонефритом, антителами к ДНК без лимфаденопатии; C57Bl/KS-db/db – мыши, склонные к ожирению, нарушению синтеза инсулина, развитию диабета; NOD (non-obese diabetic mouse) – мыши с диабетом без ожирения (диабет 1 типа); EAGM (experimental autoimmune myasthenia gravis) – животные с аутоиммунной миастенией гравис; EAE (experimental autoimmune encephalitis) – мыши с аутоиммунным энцефалитом; EAT (experimental autoimmune thyroiditis) – мыши с аутоиммунным тиреоидитом. При использовании указанных моделей исключались ограничения по МНС, так как у инбредных животных можно искусственно инициировать аутоиммунитет, вводя им ткани клетки или очищенные белки от мышей той же линии (сингенный перенос), имитируя таким образом аутоантигенную иммунизацию; от таких сингенно иммунизированных мышей можно выделить примированные Т-клетки, провести их клонирование и таким образом получить характеристики пептидов (эпитопов), способных выступать в качестве

⁹⁶ Иммунология. Практикум: клеточные, молекулярные и генетические методы исследования/Под ред. Л.В. Ковальчук, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Ганковской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.8-18.

⁹⁷ Спецификация клонов регуляторных Т-клеток с помощью фактора транскрипции Forkhead Foxp3»/J.Fontenot, A.Rudensky et al. //Иммунитет. 22 (3): 329–41. doi:10.1016/j.immuni.2005.01.016. PMID 15780990.Энциклопедия site:wikihre.ru

аутоантигенного материала. Одно из таких "мышинных" заболеваний – экспериментальный аллергический энцефаломиелит, напоминающий множественный склероз человека, воспроизводится при многократной инъекции ткани мозга подопытным животным. На сингенных животных была продемонстрирована, в частности, и возможность инициации энцефаломиелита с помощью клонированных Т-клеток, которые получали к отдельным пептидам основного белка миелина, входящего в состав муфты аксона. Развивающаяся аутоиммунная реакция включает составным компонентом воспалительную реакцию.

В системе адоптивного переноса было также показано, что наиболее активными в экспериментальном аллергическом энцефаломиелите являются клонированные CD4 Т-клетки воспаления (ТН1), но не хелперные CD4 Т-клетки (ТН2). При ревматоидном артрите ТН1-клетки также принимают активное участие. Сенсибилизируясь к антигенам суставов, такие клетки с помощью секретируемых цитокинов привлекают в зону реакции нейтрофилы и макрофаги, которые и повреждают хрящевую ткань, что ведет к деструкции места сочленения суставов. Ревматоидный артрит - комплексное заболевание, которое включает и аутоантитела, и среди них - анти-IgG -антитела, относящиеся к классу IgM (ревматоидный фактор).

Изучение причин аутоиммунных заболеваний выявило значительное участие генетических факторов в развитии патологии. Существует наследственная предрасположенность ко многим формам аутоиммунных нарушений у человека. Кроме того, имеются линии мышей, одна из основных характеристик которых - спонтанное развитие аутоиммунитета. Коррелятивная связь между аллелями МНС и предрасположенностью к заболеванию неспорима. Возможно, что предрасположенность носителей определенных аллелей к тем или иным аутоиммунным заболеваниям связана с процессом презентации пептидов, входящих в состав аутоантигенов. Поскольку все аутоиммунные ответы включают Т-клетки, то их аутореактивность будет зависеть от комплекса пептида собственного антигена с полиморфными молекулами I или II классов МНС. Подобный процесс вполне вероятен, хотя и не имеет прямых доказательств.

В течение длительного времени внимание врачей и биологов привлекает вопрос, может ли сенсибилизация против собственных тканевых компонентов быть причиной болезни. Опыты по получению аутоенсибилизации

проводились на животных⁹⁸. Было обнаружено, что внутривенное введение суспензии чужеродного мозга кролику вызывает образование антител, специфичных к мозгу, которые способны специфически реагировать с взвесью мозга, но не других органов. Эти антимозговые антитела перекрестно реагируют с мозговыми суспензиями других видов животных, включая и кролика. У животного, образующего антитела, не было обнаружено никаких патологических изменений собственного мозга. Однако применение адъюванта Фрейнда изменило наблюдаемую картину. Мозговые суспензии, смешанные с полным адъювантом Фрейнда, после внутрикожного или внутримышечного введения во многих случаях вызывают паралич и гибель животного. При гистологическом исследовании в мозгу были найдены участки инфильтрации, состоящие из лимфоцитов, плазматических и других клеток. Интересно, что внутривенная инъекция кроличьей мозговой суспензии кроликам (животные того же вида) не может вызвать образования аутоантител. Однако суспензия кроличьего мозга, смешанная с адъювантом Фрейнда, вызывает аутосенсibilизацию в такой же степени, как любая чужеродная мозговая суспензия. Другими словами, мозговые суспензии в определенных условиях могут быть аутоантигенами, и вызванная болезнь может быть названа аллергическим энцефалитом. Некоторые исследователи считают, что множественный склероз может быть вызван аутосенсibilизацией к определенным мозговым антигенам.

Еще один белок обладает органоспецифическими свойствами – тиреоглобулин. Внутривенная инъекция тиреоглобулина, полученного от других видов животных, приводила к продукции антител, преципитирующих тиреоглобулин. Имеется большое сходство в гистологической картине экспериментального кроличьего тиреоидита и хронического тиреоидита у человека.

Циркулирующие органоспецифические антитела найдены при многих заболеваниях: антипочечные антитела — при почечных заболеваниях, антисердечные антитела – при определенных заболеваниях сердца и т.д.

Были установлены следующие критерии, которые могут быть полезными при рассмотрении заболеваний, вызванных аутосенсibilизацией:

- 1) прямое обнаружение свободных циркулирующих или клеточных антител;

⁹⁸ Чеботкевич В.Н. Аутоиммунные заболевания и методы их моделирования – СПб. – 1998. – 150 с.

- 2) выявление специфического антигена, против которого направлено это антитело;
- 3) выработка антител против этого же антигена у экспериментальных животных;
- 4) появление патологических изменений в соответствующих тканях у активно сенсибилизированных животных;
- 5) получение заболевания у нормальных животных при пассивном переносе сыворотки, содержащей антитела, или иммунологически компетентных клеток.

Несколько лет назад при выведении чистых линий был получен штамм цыплят с наследственным гипотиреоидизмом. У цыплят спонтанно развивается тяжелый хронический тиреоидит, и их сыворотка содержит циркулирующие антитела к тиреоглобулину. Поиски вируса до сих пор были безуспешными, и очень возможно, что имеет место спонтанно наблюдающееся аутоиммунное заболевание у животных.

Аутоантитела к рецепторам различных гормонов достаточно хорошо изучены при некоторых видах эндокринной патологии, в частности при диабете, тиреотоксикозе, что позволяет многим исследователям рассматривать их как одно из ведущих звеньев патогенеза заболеваний желез внутренней секреции. Наряду с этим в последние годы вырос интерес и к другим антирецепторным аутоантителам — антителам к нейротрансмиттерам, доказано их участие в регуляции функции холинэргических и адренэргических систем организма, установлена их связь с некоторыми видами патологии.

Исследования природы atopических заболеваний, проводимые в течение нескольких десятилетий, неоспоримо доказали иммунологическую природу их пускового механизма — роль IgE в механизме освобождения биологически активных веществ из тучных клеток. Но только в последние годы были получены более полные данные об иммунной природе нарушений при atopических заболеваниях, касающиеся не только пускового механизма аллергий, но и atopического синдромокомплекса, связанного с нарушением функционирования адренорецепторов при этих заболеваниях, и, в частности, при астме. Речь идет об установлении факта существования аутоантител к b-рецепторам при atopической астме, ставящее это заболевание в разряд аутоиммунной патологии.

Открытым остается вопрос о причине и механизме выработки аутоантител к b-рецептору, хотя, исходя из общих представлений о развитии аллергических заболеваний, появление аутоантител можно объяснить следствием нарушений функций клеток-супрессоров, или же, исходя из теории

Ерне, тем, что аутоиммунитет — это нормальное физиологическое состояние иммунной системы и что физиологические аутоантитела под воздействием внешних или внутренних условий превращаются в патологические и вызывают классическую аутоиммунную патологию.

В отличие от аутоантител к b-адренорецепторам, которые в настоящее время изучены недостаточно, аутоантитела к ацетилхолиновым рецепторам изучены достаточно хорошо как в эксперименте, так и в клинике. Существует специальная экспериментальная модель, показывающая важное патогенетическое значение аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам — экспериментальная миастения гравис. При иммунизации кроликов препаратами ацетилхолиновых рецепторов можно вызвать заболевание, напоминающее миастению человека. Параллельно с повышением уровня ацетилхолиновых антител у животных развивается слабость, напоминающая миастению по многим клиническим и электрофизиологическим проявлениям. Заболевание протекает в две фазы: острую, во время которой происходят клеточная инфильтрация и повреждение антителами концевой пластинки, и хроническую. Острая фаза может быть вызвана пассивным переносом IgG от иммунизированных животных.

Однако в настоящее время относительно лабораторных животных формируется мнение, учитывающее, что, несмотря на исходную генетическую идентичность, животные в процессе онтогенеза под действием различных факторов внешней среды приобретают стабильные отличающиеся признаки посредством эпигенетических механизмов. Результаты, полученные исследователями на модели РТПХ-индуцированного СКВ-подобного заболевания, являются одним из экспериментальных подтверждений перспективности сочетания генетических и эпигенетических механизмов, обуславливающих исходную гетерогенность интактных лабораторных животных⁹⁹.

В целом животные модели заболеваний человека преследуют две основные цели. Во-первых, выяснение патогенных механизмов заболевания и идентификация критических факторов, приводящих к развитию заболевания. Во-вторых, оценка терапевтического вмешательства, направленного на критические факторы, с возможностью перевода полученных результатов в терапию заболевания человека. В АИН первые модели были созданы полвека назад. Мейер цум Бюшенфельде и его коллеги использовали изолят печени человека, содержащий два антигена, «водорастворимый белок» (LP-2)

⁹⁹Колесникова О.П., Кудаева О.Т., Вольский Н.Н. и др. Экспериментальная модель аутоиммунного процесса: роль эпигенетической изменчивости в популяции мышей-гибридов//Вестник РАМН, 2015. - № 2. – С.152-158.

и «нерастворимый в воде высокомолекулярный липопротеин низкой плотности» (LP-1), для иммунизации кроликов, у которых впоследствии развились поражения печени, характерные для АИВ. У кроликов также вырабатывались антитела к LP-1 и LP-2, которые сами по себе не были патогенны, что было продемонстрировано в экспериментах по переносу антител. Аналогичный подход с введением аутоантигенов печени использовался А. Лозе и др. (1990), создавшие экспериментальную модель аутоиммунного гепатита (ЭАГ)¹⁰⁰. Они вводили мышам C57BL /6 так называемую фракцию S-100, которая представляла собой 100 000 г супернатанта сингенного гомогената печени, эмульгированного в полном адьюванте Фрейнда. Интересно, что у этих мышей развилось не только транзиторное повреждение печени, характеризующееся периваскулярными клеточными инфильтратами и некрозом гепатоцитов, но и выработка специфических к белку S-100 Т-клеток. Ранние модели АИГ человека были предназначены для получения нового представления о природе аутоантигенов и создания основы для непрерывной механистической оценки иммунопатогенеза, а не для непосредственного тестирования новых терапевтических вмешательств¹⁰¹.

Аутоиммунные заболевания человека многофакторны и сложны. Теория множественных поражений аутоиммунных заболеваний утверждает, что в этиологию заболевания могут быть вовлечены несколько факторов окружающей среды. В этом контексте также следует учитывать аутоиммунную тавтологию, относящуюся к заболеваниям, которые имеют сходные иммуногенетические механизмы, поскольку инициирование или распространение сходных механизмов одним или несколькими запускающими факторами может привести к синдромам полиаутоиммунитета/перекрытия. Кроме того, межиндивидуальные различия, например, в HLA-гаплотипе, но также и в других генах, приводящие к высокой или низкой восприимчивости к заболеванию, усложняют ситуацию. Проблему можно решить при применении гуманизированных моделей. В настоящее время гуманизированные модели аутоиммунных заболеваний проводятся в попытке воссоздать иммунную систему человека или, по крайней мере, ее части. В таких моделях используются либо мыши с иммунодефицитом, которые повторно заселены иммунными клетками человека, либо трансгенные мыши с MHC-гуманизацией,

¹⁰⁰ Lohse AW, Manns M, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH, Cohen IR. Экспериментальный аутоиммунный гепатит: индукция заболевания, течение и реактивность Т-клеток//Гепатология,1990. - № 11(1). – С.24-30. doi: 10.1002/hep.1840110106

¹⁰¹ Christen U., Hintermann E. Animal Models Autoimmuni Hepatitis: Are Current Models GOOD Enough?//J.Immunol., 2022. - № 13. – P.1435-1501. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.898615>

либо их комбинации. У линий мышей с иммунодефицитом, таких как хорошо известная мышь с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) или мышь с нокаутом общей гамма-цепи рецептора IL-2 (IL-2ry) при лимфопении, каждой отдельной мыши требуется приживление гемопоэтических стволовых клеток или целых органов, таких как тимус или печень плода, для создания частей иммунной системы человека. Это обстоятельство несколько усугубляет ситуацию, особенно если необходимо исследовать большое количество мышей. Однако такие гуманизированные модели дают большое преимущество в том, что на мышах можно исследовать почти все линии иммунных клеток человека. Необходимо также гуманизировать микробиом.

Таким образом, проблемы в воспроизведении живой модели АИЗ сохраняются. Применение культуры клеток исключает целостность макроорганизма. Поэтому использование ИИ для компьютерного моделирования аутоиммунной патологии является более перспективным. Разработка клеточных линий - важный этап в развитии биофармацевтики, который часто находится на критическом пути. Неспособность полностью охарактеризовать ведущий клон во время первоначального отбора может привести к длительным задержкам проекта при масштабировании, что потенциально может поставить под угрозу коммерческий успех производства. В этом исследовании ученые предлагают новую методологию разработки клеточных линий, обозначаемую как CLD, которая включает четыре этапа, позволяющих осуществлять автономный отбор ведущего клона на основе данных. Первый шаг включает оцифровку процесса и хранение всей доступной информации в структурированном хранилище данных. На втором этапе вычисляется новый показатель, обозначаемый как индекс технологичности клеточной линии (MICL), количественно оценивающий производительность каждого клона с учетом критериев отбора, имеющих отношение к продуктивности, росту и качеству продукта. На третьем этапе реализуется машинное обучение (ML) для выявления любых потенциальных рисков, связанных с функционированием процесса, и соответствующих критических атрибутов качества (CQAs). Заключительный этап CLD, учитывает доступные метаданные и обобщает всю соответствующую статистику, сгенерированную на этапах 1-3, в автоматизированном отчете с использованием алгоритма генерации¹⁰².

¹⁰² Голдрик С., Фарид С. Методология выбора клеточных линий следующих поколений с использованием хранилища данных, генерации естественного языка и расшифровки анализа, 2023./<https://deepimagej.github.io/deepimagej/>

4.3.2 Лабораторная модель развития аутоиммунных процессов на фоне формирования ожоговых травм

Несмотря на многие успехи, достигнутые в лечении ожоговых больных за последние 10-20 лет, одной из наиболее важных причин продолжительного пребывания пациента в лечебном учреждении и смерти является инфекция. Главную причину повышенной восприимчивости ожоговых больных к инвазивной инфекции еще не установили, но комбинация недостаточной местной резистентности и разрушения кожных покровов из-за термического повреждения предполагают нарушения структурного гомеостаза тканей. В патогенезе ожогов основную роль играет воспалительная реакция на ожоговую травму через сосудистую и клеточную фазы. Подавление иммунной реакции ожоговых больных является доказанным феноменом. Нарушения иммунной системы включают снижение уровней нейтрофильного фагоцитоза и хемотаксиса, поглотительной и микробицидной активности нейтрофилов, интерлейкина-2, фибронектина. Дальнейшая разработка методов управления иммунной реакцией и уточнение характера аутоиммунных нарушений может значительно уменьшить летальность от сепсиса у ожоговых больных. При нарушениях микробиологического равновесия развиваются инфекционные процессы, повышается вероятность развития аллергических реакций и аутоиммунной патологии.

Проведено экспериментальное исследование с использованием 50 беспородных белых лабораторных мышей. Под местной анестезией вызван термический ожог 2 степени (первая группа – 25 особей с применением стандартного лечения, вторая группа – 25 животных стандартное лечение, пробиотические препараты, медицинская биопленка) в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003г. и требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Исследованы сывороточные аутоантитела тиреоглобулину (АТТГ), антитела к гладкой мускулатуре (АГМ), антитела к париетальным клеткам (АПК), антимиохондриальные антитела (АМА), антитела к миелопероксидазе (АМПО), антитела к белку, усиливающему действие нейтрофилов (АБН), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антитела к тканевой трансглутаминазе (АТТМ), Определение аутоантител (АГМ) в сыворотке крови выполняли путем постановки реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с применением набора Immu Glo COMVI Mouse Kidney/Stomach IFA Kit (IMMCO Diagnostics, USA); антитела: АТТГ – с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тестовых реагентов (АО «Вектор – Бест», Россия.

Кроме антител, определялось содержание интерлейкинов 1,2,6,8, иммуноглобулинов А, М, G (IgA, IgM, IgG), лизоцима, секреторного иммуноглобулина А (SIgA) (IBL International GmbH, Германия). Из ожоговой раны забирались отделяемое коммерческими стерильными тампонами в транспортной среде Эймса, посевы осуществлялись на питательные среды Эндо, Плоскирева, ЦПХ-агар, желточно-солевой агар (ЖСА) (ФБУН ТНЦ ПМБ, г. Оболensk, Россия). Идентификация микроорганизмов проводилась в биохимических тестах СТАФтест, ЭНТЕРОтест (ERBA Lachema, Чехия).

В крови обследуемых животных в начале эксперимента были обнаружены АПК (88% и 92% обследуемых), АГМ (1:160 у 80% животных обеих групп), АНЦА (72% и 76%), отмечали снижение количества Ig A, M, G, IL1,2,6, ФАН. Известно, что тканевая трансглутаминаза принадлежит к семейству кальцийзависимых ацилтрансфераз, катализирующих образование перекрестных связей между белками. При ожоговом стрессе у мышей зафиксировали подъем АТТМ IgA до 30 МЕ/мл, IgG – 40 МЕ/мл при референтных значениях 10 МЕ/мл; АБН в количестве 30 ЕД/мл, АМН – 10 МЕ/мл (таблица 10).

Таблица 10

Иммунологические показатели организма обследуемых животных

Иммунологические показатели	Референтные значения	Первая группа животных	Вторая группа животных
АТТГ	0	0	0
АМА (МЕ/мл)	0-20	25	20
АГМ	0	1:160	1:160
АНЦА	0	1:80	1:40
АБН (ЕД/мл)	15	30	30
АМН (МЕ/мл)	0	10	10
АПК (МЕ/мл)	0	10	5
АТТМ IgA (МЕ/мл)	10	30	30
АТТМ IgG (МЕ/мл)	10	40	40
Лактоферрин (нг/мл)	500	0	250

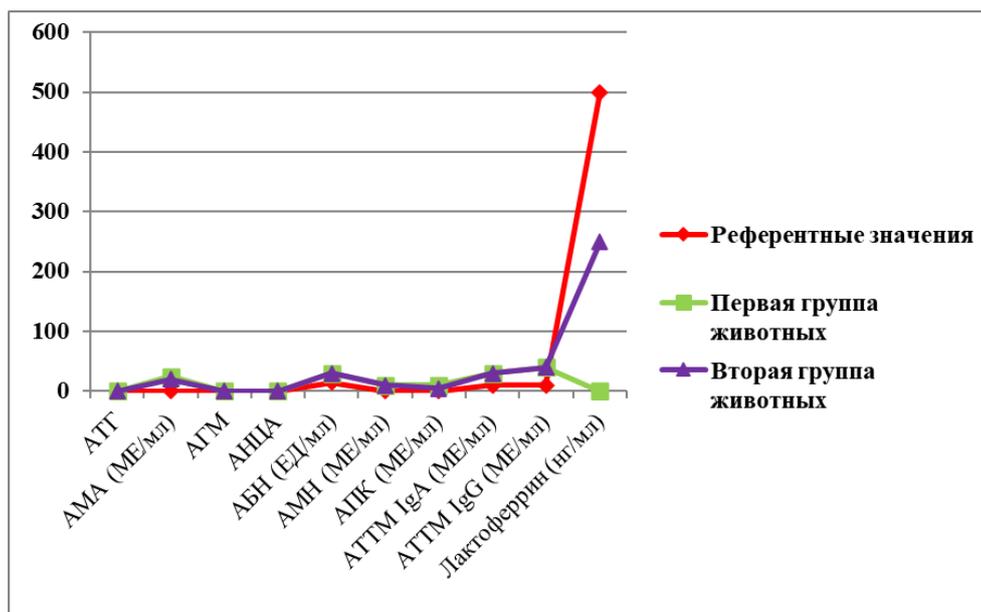


Рисунок 5 – Сравнительная оценка иммунологических показателей организма обследуемых животных

Установлено, что миелопероксидаза является одним из факторов бактерицидной защиты макроорганизма, у представителей обеих групп уровень АМН был резко увеличен. Недостаточность антибактериальной резистентности организма животных достоверно доказано при бактериологическом исследовании.

Среди животных первой группы чаще изолировали грамотрицательные бактерии, синтезирующие эндотоксин (таблица 11).

Таблица 11

Частота персистенции микроорганизмов в ожоговой ране животных

Группы обследуемых животных	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1 (n=25)	22 (88%)	18 (72%)	13 (52%)	5 (20%)
2 (n=25)	6 (24%)	9 (36%)	5 (20%)	4 (16%)

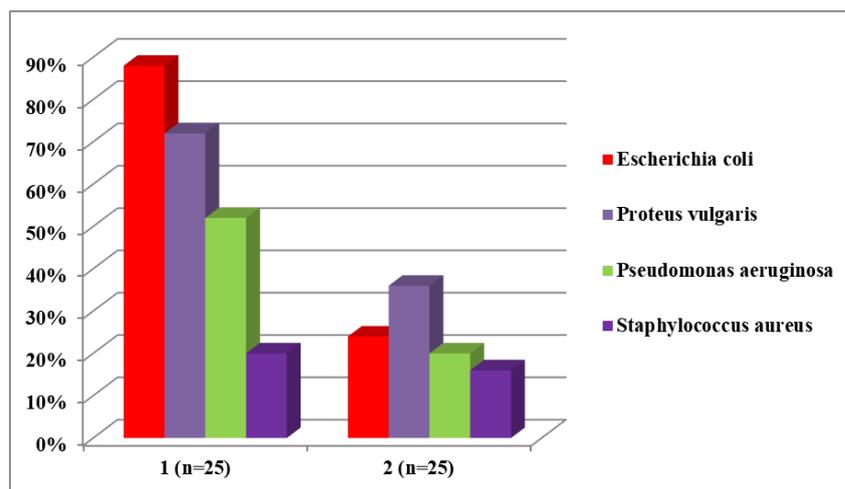


Рисунок 6 – Сравнительная оценка частоты персистенции микроорганизмов в ожоговой ране животных

Уменьшение уровня лактоферрина в кале лабораторных мышей данной группы также доказывает наличие условий для роста и размножения микробов. У представителей второй группы процессы регенерации развивались быстрее без инфицирования поврежденных тканей.

Следовательно, при ожоговых травмах появляются аутоиммунные процессы и вторичная инфекция. Применение пробиотических препаратов и искусственной медицинской биопленки снижает риск нарушений регенеративных процессов.

Заключение

Монография «Интеграция искусственного интеллекта и биомедицинских наук: современные достижения и перспективы» разработана на основе результатов научных исследований авторов.

Результаты выполненных исследований показали актуальность и своевременность для общества рассматриваемых вопросов в конкретных сферах науки и образования.

В целом, работа представляет интерес как для специалистов в области проведения научных исследований, так и специалистов-практиков.

Библиографический список

1. Алексеева М.Г. Искусственный интеллект в медицине / М.Г. Алексеева, А.И. Зубов, М.Ю. Новиков // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. №7 (121). - URL: <https://research-journal.org/archive/7-121-2022-july/artificial-intelligence-in-medicine> (дата обращения: 18.07.2024). doi: 10.23670/IRJ.2022.121.7.038.
2. Акулинин, Д. А. Влияние микробиоты толстого кишечника на симптоматику расстройств аутистического спектра / Д. А. Акулинин, И. Р. Спицын // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № S2. – С. 222-224.
3. Алпайдин Э. Машинное обучение: новый искусственный интеллект. - М.: Точка. - 2017. – 100 с.
4. Березняк Е.А., Тришина А.В., Селянская Н.А., Симонова И.Р. Создание баз данных для систематизации результатов мониторинга антибиотикорезистентности // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 4 (325). С. 59–63. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-325-4-59-63>.
5. Богачева Н. В., Попова С. В., Коротаева К. Н., Исаева Н. В. Способ расчета дозы дексаметазона для разработки модели иммуносупрессии на мышах // Патент RU 2 748 123 C1 от 19.05.2021.
6. Богачева Н. В., Хасаншина З. Р., Смертина М. Л., Дунаева Е. Б., Скочилова В. И. Способ расчета дозы цефтриаксона для разработки модели комплексного дисбиоза на крысах линии WESTAR. – дата регистрации 22.07.2024. Рег. № 2024120550.
7. Богачева Н.В., Старикова Д.В., Хасаншина З.Р., Смертина М.Л. // Способ определения степени тяжести состояния пациенток с инфекцией акушерской хирургической раны по балльной оценке микробиологических по-казателей. – Патент на изобретение RU2818975C2. – Публикация 2024.05.08.
8. Бочарова Ю.А., Чеботарь И.В., Маянский Н.А. Возможности, проблемы и перспективы масс-спектрометрических технологий в медицинской микробиологии (обзор литературы). Клиническая лаборатор-ная диагностика. 2016;61 (4):249-256.
9. Гиллиган Л.А. Дифференциация детских аутоиммунных заболеваний печени с помощью количественной магнитно-резонансной холангиопанкреатографии/Л.А. Гиллиган и др.//Абдоминальная хирургия.- 2020. - № 45. – С.68-76. doi: 10.1007/s00261-019-02184- z
10. Голдрик С., Фарид С. Методология выбора клеточных линий следующих поколений с использованием хранилища данных, генерации естественного языка и расшифровки анализа, 2023./<https://deepimagej.github.io/deepimagej/>
11. Гомзикова М.О. и др. Основы проведения биомедицинских исследований на лабораторных животных/М.О. Гомзикова, А.Г. Маланьева, З.О. Сираева – Казань: ИД «МеДДоК», 2021. – 124 с.
12. Достанко, Н. Ю. Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы / Н. Ю. Достанко, В. Е. Ягур, Т. С. Зыбалова // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 642-652. – DOI 10.34883/PI.2022.14.5.010. – EDN JGHCNF.

13. Иммунология. Практикум: клеточные, молекулярные и генетические методы исследования/Под ред. Л.В. Ковальчук, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Ганковской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.8-18.
14. Искусственный интеллект на пороге лаборатории/С.А. Евгина, А.В. Гусев, М. Б. Шаманский, М.А. Годков//Лабораторная служба. – 2022. - № 11. – С.18-26.
15. К вопросу о совершенствовании лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний/А.М. Маймакова и др.//Вестник АГИУВ, 2014. - № 4. – С.75-79.
16. Как устроено машинное обучение: задачи, алгоритмы и виды machine learning. URL: <https://skillbox.ru/media/code/kak-ustroeno-mashinnoe-obuchenie-zadachi-algoritmy-i-vidy-machine-learning/>.
17. Карпов О. Э., Храмов А. Е. Информационные технологии, вычислительные системы и искусственный интеллект в медицине. М.: ДПК Пресс, 2022. 480 с., ил.
18. Колесникова О.П., Кудяева О.Т., Вольский Н.Н. и др. Экспериментальная модель аутоиммунного процесса: роль эпигенетической изменчивости в популяции мышей-гибридов//Вестник РАМН, 2015. - № 2. – С.152-158.
19. Количественная многопараметрическая МРТ как неинвазивный инструмент стратификации у детей и подростков с аутоиммунными заболеваниями печени/К. Яновски и др.//Хирургия. – 2021. - № 11. – С.52-61. doi: 10.1038/s41598-021
20. Кузнецова, О. Ю. Реализация ансамблевого метода машинного обучения для прогнозирования послеоперационных осложнений / О. Ю. Кузнецова, Р. Н. Кузнецов, А. В. Кузьмин // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. – 2023. – № 2(46). – С. 193-202. – DOI 10.21685/2227-8486-2023-2-13.
21. Лазарева, И. В. Антибиотикорезистентность: роль карбапенемаз / И. В. Лазарева, В. А. Агеевец, С. В. Сидоренко // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 320-328. – EDN VBFUNL.
22. Леонтьев, С.М. Искусственный интеллект и машинное обучение: новые тенденции и применения в бизнесе и научных исследованиях // Вестник магистратуры. 2023;8 (143):58-59.
23. Маневич, Т. М. Кишечная микробиота, боль, деменция / Т. М. Маневич // Российский журнал боли. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 48-55.
24. Марини Н., Маркезин С., Оталора С., Водзински М., Капуто А., ван Рейтховен М. и др. Раскрытие потенциала цифровых данных о патологии путем обучения компьютерных моделей диагностики без участия человека/Н. Марини и др.//NPJ Digit Med. – 2022. – № 5. – С.102. doi: 10.1038/s41746-022-00635-4
25. Методическое руководство по лабораторной диагностике аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний/Под общей редакцией С.В. Лапина. – М., 2017. – 70 с.
26. Миклашевская А. ИИ тебя вылечит, ИИ меня вылечит // Коммерсантъ. 16.04.2024. - <https://www.kommersant.ru/doc/6771966>
27. Михалева, Т. В. Антибиотикорезистентность: современные подходы и пути преодоления (обзор) / Т.В. Михалева, О.И. Захарова, П.В. Ильясов // Прикладная биохимия и микробиология. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 124-132. – DOI 10.1134/S0555109919020119.

28. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Ледихова Н.В., Андрейченко А.Е., Арзамасов К.М., Баланюк Э.А., Гомболевский В.А., Ермолаев С.О., Живоденко В.С., Идрисов И.М., Кирпичев Ю.С., Логунова Т.А., Нуждина В.А., Омелянская О.В., Раковчен В.Г., Слепушкина А.В. Московский эксперимент по применению компьютерного зрения в лучевой диагностике: вовлеченность врачей-рентгенологов // Врач и информационные технологии. 2020. № 4. 14–23. DOI:10.37690/1811-0193-2020-4-14-23.
29. Национальная стратегия развития искусственного интеллекта до 2030 года. - 2021. <https://kremlin.ru/acts/news/61785>
30. Национальная стратегия развития искусственного интеллекта на период до 2030 года, утв. Указом Президента Российской Федерации от 10 октября 2019 г. № 490.
31. Основные проблемы экспериментальных исследований новых иммунобиологических препаратов на биологических моделях лабораторных животных / Н. В. Богачева, И. В. Зайцева, С. В. Попова, К. Н. Коротаева // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 4(68). – С. 74-81. – DOI 10.24411/2220-7880-2020-10135.
32. Основные проблемы экспериментальных исследований новых иммунобиологических препаратов на биологических моделях лабораторных животных / Н. В. Богачева, И. В. Зайцева, С. В. Попова, К. Н. Коротаева // Вятский медицинский вестник. 2020;4(68):74-81. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10135.
33. Оценка ключевых гистопатологических особенностей при аутоиммунном гепатите/ Ю.С.Бур, К.М. Ньюкерк, Б.И. Витте, К.Дж. Малдер, Г. Боума, Э. Блумена//Гистопатология. – 2015. № 66. – С.51-62. doi: 10.1111/his.12558
34. Перечень инициатив социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 года, утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 06.10.2021 № 2816-р.
35. Писаренко, М. С. К вопросу об искусственном интеллекте и его сущности / М. С. Писаренко // Вопросы российской юстиции. 2020;10:44-54.
36. Приказ от 19 октября 2020 года № 1732 «О внесении изменений в Программу национальной стандартизации на 2020 год, утвержденную приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 1 ноября 2019 г. № 2612», <http://docs.cntd.ru/document/566051442>.
37. Спецификация клонов регуляторных Т-клеток с помощью фактора транскрипции Forkhead Foxp3»/J.Fontenot, A.Rudensky et al. //Иммунитет. 22 (3): 329–41. doi:10.1016 /j.immuni.2005.01.016. PMID 15780990.Энциклопедия site:wikihre.ru
38. Степанова Е. Отечественная нейросеть сдала экзамен на врача // Московский комсомолец. 13.02.2024. - <https://www.mk.ru/social/2024/02/13/otechestvennaya-neyroset-sdala-ekzamen-na-vracha.html>
39. Стресс-тест для контроля качества диагностической модели на основе глубокого обучения в цифровой патологии/Б. Шемиг-Маркефка и др.//Mod Pathol. – 2021. № 34. – С.98-108. doi: 10.1038/s41379-021-00859
40. Т. В. Зуева, Т. В. Жданова, С. Е. Уразлина, Е. В. Кузнецова // Лечащий врач. – 2020. – № 1. – С. 32-35. – DOI 10.26295/OS.2019.48.82.006.
41. Тиниакос Д.Г., Брейн Дж.Дж., Бери Я. Роль гистопатологии при аутоиммунном гепатите// Dig Dis.- 2015. № 33 – С.53-64. doi: 10.1159/000440747

42. Указ Президента РФ от 10.10.2019 N 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации».
43. Указ Президента РФ от 10.10.2019 № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» и принятии «Национальной стратегии развития искусственного интеллекта на период до 2030 года», <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201910110003>.
44. Чаплин, А. В. Выявление генов антибиотикорезистентности бактерий в данных полногеномного секвенирования (обзор литературы) / А.В. Чаплин, М. Коржанова, Д.О. Коростин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 11. – С. 684-688. – DOI 10.51620/0869-2084-2021-66-11-684-688.
45. Чеботкевич В.Н. Аутоиммунные заболевания и методы их моделирования – СПб. – 1998. – 150 с.
46. Шанина А.Ю. Применение искусственного интеллекта в стоматологии / А.Ю. Шанина // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. №6 (132) — URL: <https://research-journal.org/archive/6-132-2023-june/10.23670/IRJ.2023.132.40> (дата обращения: 25.07.2024). — DOI:10.23670/IRJ.2023.132.40. .
47. Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C. et al. International Recommendations for the Assessment of Autoantibodies to Cellular Antigens Referred to as Anti-Nuclear Antibodies/Annals of the Rheumatic Diseases, 2014. - №73. – P.17-23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-20386>
48. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности / А. Ю. Кузьменков, И. В. Трушин, А. А. Авраменко [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 84-90.
49. Aryal S, Alimadadi A, Manandhar I, Joe B, Cheng X. Machine learning strategy for gut microbiome-based diagnostic screening of Cardiovascular Disease. Hypertension. 2020;76:1555–6.
50. Barbhaiya M. et al. ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria//Annals of the Rheumatic Disease, 2023. - № 73. – P. 1490-1501. doi:10.1002/acr.24520
51. Campanella G., Hanna M. G., Geneslaw L., Miraflor A., Silva V. W. K., Busam K. J., et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. Nat Med. 2019; 25:1301–9. doi: 10.1038/s41591-019-0508-1.
52. Chakoory O, Barra V, Rochette E, Blanchon L, Sapin V, Merlin E, Pons M, Gallot D, Comtet-Marre S, Peyret P. DeepMPTB: a vaginal microbiome-based deep neural network as artificial intelligence strategy for efficient preterm birth prediction. Biomark Res. 2024 Feb 14;12(1):25. doi: 10.1186/s40364-024-00557-1.
53. Christen U., Hintermann E. Animal Models Autoimmuni Hepatitis: Are Current Models GOOD Enough?//J.Immunol., 2022. - № 13. – P.1435-1501. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.898615>
54. Delclaux C. No need for pulmonologists to interpret pulmonary function tests. Eur Respirat J. 2019; 54:1900829. doi: 10.1183/13993003.00829-2019.
55. Della Vecchia, Gennaro & Gallo, Luigi & Esposito, Massimo & Coronato, Antonio. An Infrastructure For Smart Hospitals. Multimedia Tools and Applications. 2010; 59. 10.1007/s11042-010-0695-8.

56. Desruisseaux, C., Broderick, C., Lavergne, V., Sy, K., Garcia, D.-J., Barot, G., et al. (2024). Retrospective validation of MetaSystems' deep-learning-based digital microscopy platform with assistance compared to manual fluorescence microscopy for detection of mycobacteria. *J. Clin. Microbiol.* 62:e0106923. doi: 10.1128/jcm.01069-23.
57. Dimitriadis I., Zaninovic N., Badiola A.C., Bormann C.L. Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review. *Reprod Biomed Online* 2022;44(3):435–48. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.11.003.
58. Durmuş Tekir S, Çakır T, Ardiç E, Sayılırbaş AS, Konuk G, Konuk M, Sarıyer H, Uğurlu A, Karadeniz İ, Özgür A, Sevilgen FE, Ülgen KÖ. PHISTO: pathogen-host interaction search tool. *Bioinformatics.* 2013;29(10):1357-8. doi: 10.1093/bioinformatics/btt137. Epub 2013 Mar 20.
59. Fleming, J., Marvel, S. W., Supak, S., Motsinger-Reif, A. A., and Reif, D. M. ToxPi*GIS toolkit: creating, viewing, and sharing integrative visualizations for geospatial data using ArcGIS. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2022; 32: 900-907. doi: 10.1038/s41370-022-00433-w.
60. Gao, S., and Wang, H.. Scenario prediction of public health emergencies using infectious disease dynamics model and dynamic Bayes. *Futur. Gener. Comput. Syst.* 2022;127:334-346. doi: 10.1016/j.future.2021.09.028.
61. Horvath, L., Hänselmann, S., Mannsperger, H., Degenhardt, S., Last, K., Zimmermann, S., et al. Machine-assisted interpretation of auramine stains substantially increases through-put and sensitivity of microscopic tuberculosis diagnosis. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2020. 125:101993. doi: 10.1016/j.tube.2020.101993.
62. <https://www.esri.com/ru-ru/arcgis/geospatial-platform/overview>
63. Keith, M., Park de la Torriente, A., Chalka, A., Vallejo-Trujillo, A., McAteer, S. P., Paterson, G. K., et al. (2024). Predictive phage therapy for Escherichia coli urinary tract infections: cocktail selection for therapy based on machine learning models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 121:e2313574121. doi: 10.1073/pnas.2313574121.
64. Kleandrova, V. V., and Speck-Planche, A. (2020). The QSAR paradigm in fragment-based drug discovery: from the virtual generation of target inhibitors to multi-scale modeling. *Mini Rev. Med. Chem.* 20, 1357–1374. doi: 10.2174/1389557520666200204123156, 2020.
65. Larsen, P. E., Collart, F. R., and Dai, Y. (2014). Using metabolomic and transportomic modeling and machine learning to identify putative novel therapeutic targets for antibiotic resistant pseudomonad infections. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2014, 314–317. doi: 10.1109/EMBC.2014.6943592.
66. Lesosky, M., McGeer, A., Simor, A., Green, K., Low, D. E., and Raboud, J. Effect of patterns of transferring patients among healthcare institutions on rates of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission: a Monte Carlo simulation. *Infect. Control Hosp. Epidemiol* 2011; 32: 136-147. doi: 10.1086/657945.
67. Limeta A, Ji B, Levin M, Gatto F, Nielsen J. Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. *JCI Insight*. 2020.
68. Lohse AW, Manns M, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH, Cohen IR. Экспериментальный аутоиммунный гепатит: индукция заболевания, течение и реактивность Т-клеток//Гепатология,1990. - № 11(1). - С.24-30. doi: 10.1002/hep.1840110106

69. Lu S, Li Z, Chen X, Chen F, Yao H, Sun X, Cheng Y, Wang L, Dai P. Vaginal microbiota molecular profiling and diagnostic performance of artificial intelligence-assisted multiplex PCR testing in women with bacterial vaginosis: a single-center experience. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 Apr 5;14:1377225. doi: 10.3389/fcimb.2024.1377225.
70. Mandal S, Tannert A, Löffler B, Neugebauer U, Silva LB. Findaureus: An open-source application for locating *Staphylococcus aureus* in fluorescence-labelled infected bone tissue slices. *PLoS One.* 2024 Jan 31;19(1):e0296854. doi: 10.1371/journal.pone.0296854. PMID: 38295056; PMCID: PMC10830009.
71. Muehlematter U, Daniore P, Vokinger K. Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe(2015—20): a comparative analysis//*The Lancet Digital Health.* 2021; 3 (3):195-203. [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(20\)30292-2](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(20)30292-2)
72. Niel O., Boussard C., Bastard P. Artificial intelligence can predict GFR decline during the course of ADPKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2018; 71:911–2. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.051.
73. Oh, J., Makar, M., Fusco, C., McCaffrey, R., Rao, K., Ryan, E. E., et al. A generalizable, data-driven approach to predict daily risk of *Clostridium difficile* infection at two large academic health centers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2018;39:425-433. doi: 10.1017/ice.2018.16.
74. Oracle Corporation: Что такое ИИ? [Электронный ресурс]. URL: <https://www.oracle.com/cis/artificial-intelligence/what-is-ai/> (дата обращения: 05.07.2024)
75. Patel D.P., Gross K.X., Hotaling J.M. Can artificial intelligence drive optimal sperm selection for in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2021;115(4):883. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.004
76. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BA, Forslund K, Hildebrand F, Prifti E, Falony G, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016;535:376–81
77. Peishun Li , Hao Luo , Boyang Ji and Jens Nielsen. Machine learning for data integration in human gut microbiome. 23 ноября 2022;21(1):241. doi: 10.1186/s12934-022-01973-4. PMID: 36419034; PMCID: PMC9685977.
78. Peng H, Long F, Ding C. Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 2005;27:1226–38.
79. Pfeiffer, D. U., and Stevens, K. B. Spatial and temporal epidemiological analysis in the big data era. *Prev. Vet. Med.* 2015;122:213-220. doi: 10.1016/j.prevetmed.2015.05.012.
80. Qiu, J., Nie, W., Ding, H., Dai, J., Wei, Y., Li, D., et al. (2024). PB-LKS: a python package for predicting phage-bacteria interaction through local K-mer strategy. *Brief. Bioinform.* 25:bbae010. doi: 10.1093/bib/bbae010.
81. Roberts Michael, Derek Driggs, Matthew Thorpe, Julian Gilbey, Michael Yeung, Stephan Ursprung, Angelica I. Aviles-Rivero, et al. Common pitfalls and recommendations for using machine learning to detect and prognosticate for COVID-19 using chest radiographs and CT scans. *Nature Machine Intelligence* 3, no. 3; 2021: 199–217.

82. Rodrigues Lopes, I., Alcantara, L. M., Silva, R. J., Josse, J., Vega, E. P., Cabrerizo, A. M., et al. Microscopy-based phenotypic profiling of infection by *Staphylococcus aureus* clinical isolates reveals intracellular lifestyle as a prevalent feature. *Nat. Commun.* 2022;13:7174. doi: 10.1038/s41467-022-34790-9.
83. Santa Maria, J. P., Park, Y., Yang, L., Murgolo, N., Altman, M. D., Zuck, P., et al. (2017). Linking high-throughput screens to identify MoAs and novel inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* Dihydrofolate reductase. *ACS Chem. Biol.* 12, 2448–2456. doi: 10.1021/acscchembio.7b00468.
84. Senescau, A., Kempowsky, T., Bernard, E., Messier, S., Besse, P., Fabre, R., et al. Innovative DendrisChips® Technology for a Syndromic Approach of in vitro diagnosis: application to the respiratory infectious diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2018. 8:77. doi: 10.3390/diagnostics8040077.
85. Stafford I, Kellermann M, Mossotto E, Beattie R, MacArthur B, Ennis S. A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases//*NPJ Digit Med.* 2020;3(1). <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0229-3>
86. The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. RANZCR proposes ethical guidelines for AI. Draft. [updated 2020; cited 2020 April 20]. Available from: <https://www.ranzcr.com/documents/4952-ethical-principles-for-ai-in-medicine/file>
87. Thurzo A Where is the Artificial Intelligence Applied in Dentistry? Systematic Review and Literature Analysis / A Thurzo, W Urbanova, B Novak // Where is the Artificial Intelligence Applied in Dentistry? Systematic Review and Literature Analysis. 2022. №10. — URL: <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/7/1269> (дата обращения: 23.07.2024) DOI: 10.3390/healthcare10071269.
- Yang Y. J., Bang C. S. Application of artificial intelligence in gastroenterology. *World J Gastroenterol.* 2019; 25:1666–83. doi: 10.3748/wjg.v25.i14.1666.
88. Volynets, G. P., Usenko, M. O., Gudzera, O. I., Starosyla, S. A., Balanda, A. O., Syniugin, A. R., et al. (2022). Identification of dual-targeted *Mycobacterium tuberculosis* aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors using machine learning. *Future. Med. Chem.* 14, 1223–1237. doi: 10.4155/fmc-2022-0085.
89. Walsh, T. R., Gales, A. C., Laxminarayan, R., and Dodd, P. C. (2023). Antimicrobial resistance: addressing a global threat to humanity. *PLoS Med.* 20:e1004264. doi: 10.1371/journal.pmed.1004264.
90. Wells, J., Grant, R., Chang, J., and Kayyali, R. Evaluating the usability and acceptability of a geographical information system (GIS) prototype to visualise socio-economic and public health data. *BMC Public Health.* 2021;21:2151. doi: 10.1186/s12889-021-12072-1.
91. Xiaoyu Zhang, Zhang Deng, Xifan Zhang, Xin Zhang Artificial intelligence applications in the diagnosis and treatment of bacterial infections. *Front. Microbiol.*, 06 August 2024. Sec. Systems MicrobiologyV.15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1449844>.
92. Ying, C., Li, X., Lv, S., Du, P., Chen, Y., Fu, H., et al. T-SPOT with CT image analysis based on deep learning for early differential diagnosis of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease and pulmonary tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;125:42–50. doi: 10.1016/j.ijid.2022.09.031.

93. Yu J, Feng Q, Wong SH, Zhang D, Liang QY, Qin Y, Tang L, Zhao H, Stenvang J, Li Y, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. 2017;66:70–8.
94. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, et al. Personalized Nutrition by Prediction of glycemic responses. *Cell*. 2015;163:1079–94.
95. Zhong H, Ren H, Lu Y, Fang C, Hou G, Yang Z, Chen B, Yang F, Zhao Y, Shi Z, et al. Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in prediabetics and treatment-naive type 2 diabetics. *EBioMedicine*. 2019;47:373–83.
96. Zhou Y, Xu ZZ, He Y, Yang Y, Liu L, Lin Q, Nie Y, Li M, Zhi F, Liu S, et al. Gut microbiota offers universal bi-omarkers across ethnicity in inflammatory bowel disease diagnosis and infliximab response prediction. *mSystems*. 2018;3(1):e00188-17.

Сведения об авторах

Богачева Н.В.

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Кафедра микробиологии и вирусологии

Дуянова О.П.

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры акушерства и гинекологии,
ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет»

Колеватых Е.П.

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Кафедра микробиологии и вирусологии

Потехина С.В.

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Кафедра микробиологии и вирусологии

Смертина М.Л.

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Кафедра микробиологии и вирусологии

Хасаншина З.Р.

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Кафедра микробиологии и вирусологии

Электронное научное издание
сетевого распространения

**Интеграция искусственного интеллекта и
биомедицинских наук: современные
достижения и перспективы**

КОЛЛЕКТИВНАЯ МОНОГРАФИЯ

По вопросам и замечаниям к изданию, а также предложениям к сотрудничеству обращаться по электронной почте mail@scipro.ru

Подготовлено с авторских оригиналов



ISBN 978-5-907607-83-5



9 785907 607835 >

Усл. печ. л. 6,8
Объем издания 7,6 МВ
Оформление электронного издания: НОО
Профессиональная наука, mail@scipro.ru
Дата размещения: 10.09.2024 г.
URL: http://scipro.ru/conf/monograph_100924.pdf.