



МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 19
Выпуск 3
2019

ISSN 1608-4101 (Print)

Научно-практический рецензируемый журнал

<https://journals.eco-vector.com/MAJ>

Учредители:

ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины»;
ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован
в Министерстве Российской
Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
ПИ № 77-74760 от 29.12.2018

Рекомендован ВАК:

включен в «Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов
и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соис-
сание ученой степени доктора
и кандидата наук»

Индексируется:

Science Index (РИНЦ)
Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory

Адрес редакции:

197376, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, 12.
Тел. +7(812)234-68-68.
E-mail: medicalacademicjournal@gmail.com.
WEB: <https://journals.eco-vector.com/MAJ>

Архив журнала «Медицинский
академический журнал» размещен
в сети Интернет (www.elibrary.ru),
<https://journals.eco-vector.com/MAJ>)

Индекс издания по каталогу «Роспечать» — 88756

Формат 60 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 14,0.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ».
199106, Санкт-Петербург,
Московское шоссе, 25.
Подписано в печать 27.09.2019.
Заказ № 107

Полное или частичное воспроиз-
ведение материалов, содержащихся
в настоящем издании, допускается
только с письменного разреше-
ния редакции, ссылка на журнал
обязательна

© ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины»
© ООО «Эко-Вектор»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Генрих Александрович Софронов, академик РАН (Санкт-Петербург,
Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Алексеевич Беляков, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
Александр Валентинович Дмитриев, профессор РАН (Санкт-Петербург,
Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексей Викторович Соколов, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Э.К. Айламазян, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
С.Ф. Багненко, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
В.Б. Васильев, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
В.Р. Вебер, академик РАН (Великий Новгород, Россия)
Ю.В. Лобзин, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
В.И. Мазуров, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
Н.А. Майстренко, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
А.О. Марьяндышев, член-корреспондент РАН (Архангельск, Россия)
А.С. Симбирцев, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург, Россия)
В.В. Рассохин, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
А.Г. Софронов, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург, Россия)
А.Н. Суворов, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург, Россия)
А.А. Толоян, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
Т.Н. Трофимова, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ю.А. Щербук, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
Ю.К. Янов, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай)
М.-П. Кини, PhD по микробиологии (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Г. Баиндурашвили, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
В.С. Баранов, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург, Россия)
И.П. Дуданов, член-корреспондент РАН (Петрозаводск, Россия)
Е.А. Корнева, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
С.В. Лобзин, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Одинак, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург, Россия)
А.А. Скоромец, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
П.И. Сидоров, академик РАН (Архангельск, Россия)
Р.М. Тихилов, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
П.Д. Шабанов, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
А.В. Шабров, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
Е.В. Шляхто, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
В.Х. Хавинсон, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург, Россия)
Н.А. Яицкий, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)



MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

Volume 19
Issue 3
2019

ISSN 1608-4101 (Print)

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

<https://journals.eco-vector.com/MAJ>

Founder:

FSBSI "Institute of Experimental
Medicine";
LLC "Eco-Vector"

Federal Supervisory Service on
Mass Media, Information
Technologies and Mass
Communication (Roskomnadzor)
PI No. 77-74760 dated 29.12.2018

The Journal is recommended
by the High Attestation Commission
as one of the leading scientific
journals for publications

Indexing:

Russian Science Citation Index
Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat

Editorial Office:

12, Academic Pavlov's street,
Saint Petersburg, 197376, Russia.
Tel. +7(812)234-68-68.
E-mail: [medicalacademicjournal@
gmail.com](mailto:medicalacademicjournal@gmail.com)
WEB: [https://journals.eco-vector.
com/MAJ](https://journals.eco-vector.com/MAJ)

Archive "Medical Academic
Journal" on web-site
www.elibrary.ru, [https://journals.
eco-vector.com/MAJ](https://journals.eco-vector.com/MAJ)

Subscription:

Open Access for all users
on website.
Print version is available via
"Russian Post" service
with index 88756

No part of this publication may be
reproduced or transmitted in any form
or by any mean without permission
from the publisher

© FSBSI "Institute of Experimental
Medicine"
© LLC "Eco-Vector"

EDITOR IN CHIEF

Genrikh A. Sofronov, Full Member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

DEPUTY EDITOR IN CHIEF

Nikolay A. Belyakov, Full Member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
Aleksandr V. Dmitriev, Professor of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Aleksey V. Sokolov, Doctor of Biological Sciences (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

E.K. Ailamazian, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
S.F. Bagnenko, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
V.B. Vasiliev, professor (Saint Petersburg, Russia)
V.R. Veber, full member of the RAS (Velikiy Novgorod, Russia)
Yu.V. Lobzin, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
V.I. Mazurov, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
N.A. Maistrenko, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
A.O. Maryandyshev, corresponding member of the RAS (Arkhangelsk, Russia)
A.S. Simbirtsev, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
Vadim V. Rassokhin, Doctor of Medical Sciences (Saint Petersburg, Russia)
A.G. Sofronov, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
A.N. Suvorov, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
A.A. Totolyan, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
T.N. Trofimova, professor (Saint Petersburg, Russia)
Yu.A. Scherbuk, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
Yu.K. Yanov, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
Yang Yonghong, foreign member of the RAS (China)
M.-P. Kieny, PhD (France)

EDITORIAL COUNCIL

A.G. Baidurashvili, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
V.S. Baranov, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
I.P. Dudanov, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
Ye.A. Korneva, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
S.V. Lobzin, professor (Saint Petersburg, Russia)
M.M. Odinak, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
A.A. Skoromets, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
P.I. Sidorov, full member of the RAS (Arkhangelsk, Russia)
R.M. Tikhilov, professor (Saint Petersburg, Russia)
P.D. Shabanov, professor (Saint Petersburg, Russia)
A.V. Shabrov, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
Ye.V. Shlyakhto, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
V.H. Khavinson, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)
N.A. Yaitsky, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

○ ХРОНИКА. ЮБИЛЕИ

Николай Алексеевич Беляков. К 70-летию со дня рождения	5
Александр Валентинович Дмитриев. К 50-летию со дня рождения	7
Артем Акопович Тотолян. К 90-летию со дня рождения	9

○ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

В.И. Евлахов, И.З. Поясов

Венозный возврат и легочная гемодинамика при искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха	11
---	----

С.Г. Белокоскова, Э.М. Мальсагова, С.Г. Цикунов

Динамика возрастных структурно-функциональных изменений мозга больных расстройствами аутистического спектра	21
---	----

○ ЛЕКЦИЯ

Н.С. Буненков, Г.Ф. Буненкова, С.А. Белый, В.В. Комок, О.А. Гриненко, А.С. Немков

SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: начало работы	27
--	----

○ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Р. Рекстин, Ю.А. Дешева, И.Н. Исакова-Сивак, И.В. Киселева

Ранняя защита от гриппа с помощью пандемических живых гриппозных вакцин	37
---	----

Ю.В. Гаврилов, К.З. Деревцова, Е.А. Корнева

Морфофункциональные изменения нейронов гипоталамуса, участвующих в регуляции цикла сон – бодрствование, после черепно-мозговой травмы в эксперименте	47
--	----

○ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

М.К. Серебрякова, А.А. Доценко, И.В. Кудрявцев, А.В. Полевщиков

Скрининг панели лектинов для оценки стадий апоптоза тимоцитов мыши	57
--	----

К.В. Сивак, Я.А. Забродская, О.А. Добровольская

Апробация метода электрофоретического разделения и идентификации некоторых белков мочи у крыс при токсической нефропатии	71
--	----

○ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохин, О.Н. Леонова, А.С. Шеломов, А.А. Яковлев, О.В. Азовцева, Е.Г. Бакулина, Н.А. Беляков

Поражения структур головного мозга при ВИЧ-инфекции	83
---	----

○ ИСТОРИЯ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

Т.Ш. Моргошия

Жизнь и «научный метод» академика И.П. Павлова (к 170-летию со дня рождения)	97
--	----

○ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов	106
-------------------------------	-----

CONTENTS

○ CHRONICLE. ANNIVERSARIES

Nikolay Alekseevich Belyakov. To the 70 th birth anniversary	5
Aleksandr Valentinovich Dmitryev. To the 50 th birth anniversary	7
Artem Akopovich Totolyan. To the 90 th birth anniversary	9

○ ANALYTICAL REVIEWS

V.I. Evlakhov, I.Z. Poyassov

Venous return and pulmonary hemodynamics under the positive end-expiratory pressure mechanical ventilation	11
--	----

S.G. Belokoskova, E.M. Malsagova, S.G. Tsikunov

Dynamics of age-related structural and functional changes in the brain of patients with autism spectrum disorders	21
---	----

○ LECTURE

N.S. Bunenkov, G.F. Bunenkova, S.A. Belyi, V.V. Komok, A.A. Grinenko, A.S. Nemkov

SAS Enterprise Guide 6.1 for physicians: Getting started	27
--	----

○ ORIGINAL RESEARCHES

A.R. Rekstin, J.A. Desheva, I.N. Isakova-Sivak, I.V. Kiseleva

Early protection against influenza by pandemic live attenuated influenza vaccines	37
---	----

Yu.V. Gavrilov, K.Z. Derevtsova, E.A. Korneva

Morphofunctional alterations of the hypothalamic neurons activity during sleep-wake cycle regulation disturbances after experimental traumatic brain injury	47
---	----

○ NEW TECHNOLOGIES

M.K. Serebriakova, A.A. Dotsenko, I.V. Kudryavtsev, A.V. Polevshchikov

Lectin panel screening for evaluating of murine thymocytes apoptosis stages	57
---	----

K.V. Sivak, Ya.A. Zabrodskaya, O.A. Dobrovolskaya

Approval of the method of electrophoretic separation and identification of some urine proteins in rats with toxic nephropathy	71
---	----

○ CLINICAL RESEARCH AND PRACTICE

T.N. Trofimova, V.V. Rassokhin, O.N. Leonova, A.S. Shelomov, A.A. Yakovlev, O.V. Azovtzeva, E.G. Bakulina, N.A. Belyakov

Lesions of brain structures in HIV infection	83
--	----

○ HISTORY OF SCIENCE AND MEDICINE

T.Sh. Morgoshiia

Life and the “scientific method” of academician I.P. Pavlov (to 170 th anniversary of the birthday)	97
--	----

○ INFORMATION

Rules for authors	106
-----------------------------	-----



НИКОЛАЙ АЛЕКСЕЕВИЧ БЕЛЯКОВ К 70-летию со дня рождения

28 июля 2019 г. исполнилось 70 лет заслуженному деятелю науки РФ, академику РАН, профессору Николаю Алексеевичу Белякову.

Н.А. Беляков родился в 1949 г. в Севастополе в семье военно-морского офицера. Отец Николая Алексеевича, Алексей Александрович Беляков, был участником Великой Отечественной войны. В составе морской пехоты воевал под Ростовом, затем на Северном фронте. Отсюда в 1944 г., когда уже стал очевиден победный исход войны, был направлен учиться в Высшее военно-морское училище имени М.В. Фрунзе, которое в начале войны было эвакуировано из Ленинграда в Баку. Здесь он встретил Антонину Павловну, которая стала его женой и мамой Николая Алексеевича.

В 1966 г. Н.А. Беляков окончил среднюю школу и в том же году поступил в Омский медицинский институт. По окончании института в 1972 г. продолжил образование в аспирантуре при Втором Московском медицинском институте имени Н.И. Пирогова. В 1976 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию. В 1975–1980 гг. работал в отделе экспериментальной патологии Всесоюзного НИИ пульмонологии МЗ СССР, последовательно занимая должности старшего лаборанта, младшего научного сотрудника и старшего научного сотрудника. С 1980 г. продолжил трудовую деятельность в Ленинградском государственном институте усовершенствования врачей в ка-

честве руководителя отдела экспериментальной пульмонологии. Природная одаренность, целеустремленность и трудолюбие Николая Алексеевича принесли ему творческий успех: в 1985 г., успешно защитив диссертацию, он стал доктором медицинских наук. В 1987 г. возглавил в Институте кафедру клинической физиологии и функциональной диагностики с курсом эфферентной терапии. В 1995 г. был избран ректором Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования и руководил ею почти 13 лет до 2007 г.

Деятельность Н.А. Белякова на посту ректора оставила в истории академии яркий и глубокий след. В этот период академия получила масштабный импульс для дальнейшего развития во всех направлениях ее деятельности: образовательной, клинической, научной и воспитательной (духовно-нравственной). Были открыты новые кафедры, лаборатории, научно-клинические центры, осуществлены реконструкция и капитальный ремонт зданий, в главном корпусе академии воссоздан храм Святой равноапостольной царицы Елены. В знак памяти и благодарности установлены памятники основателю Императорского клинического института великой княгине Елене Павловне, первому ректору института профессору Э.Э. Эйхвальду, а также выдающимся профессорам института и академии.

Столь же новаторской и эффективной стала деятельность Н.А. Белякова на посту руководителя Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (с 2007 г.). Благодаря энтузиазму и настойчивости руководителя муниципальное учреждение трансформировалось в современный научно-клинический центр с международной известностью. В центре была налажена плановая научно-исследовательская работа с привлечением крупных отечественных и зарубежных ученых, проводились научные форумы с международным участием, реализовывались международные научные проекты, готовились и защищались диссертации на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Примечательно, что практически в то же время Николай Алексеевич создал отдел социально значимых инфекций в Санкт-Петербургском НИИ имени И.И. Джанелидзе, лабораторию хронических вирусных инфекций в Институте экспериментальной медицины, кафедру социально значимых инфекций в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени И.П. Павлова.

В настоящее время Н.А. Беляков руководит Северо-Западным окружным центром по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора, кафедрой в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени И.П. Павлова, является главным научным сотрудником Института экспериментальной медицины.

В течение жизни Николаю Алексеевичу в силу различных обстоятельств пришлось не раз и не два менять направления научных исследований: оперативная хирургия с топографической анатомией, экспериментальная пульмонология, клиническая физиология и функциональная диагностика, эфферентная терапия, ВИЧ и другие хронические вирусные инфекции, история медицины. Вследствие этого круг научных интересов и знаний Н.А. Белякова обширен. Он автор более 500 научных работ, в том числе 20 монографий, 30 патентов и свидетельств об изобретениях. Им подготовлено около 70 докторов и кандидатов наук.

В 1998 г. Н.А. Беляков удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки РФ; в 1999 г. избран членом-корреспондентом РАМН, в 2005 г. — академиком РАМН (с 2014 г. — академии РАН).

Академик Н.А. Беляков не только крупный ученый, педагог и организатор здравоохранения. Он автор целой серии книг по истории отечественной медицины, главный редактор и член редколлегии авторитетных периодических научных изданий. Неоценим его вклад в деятельность редколлегии Медицинского академического журнала, где он является заместителем главного редактора. За это особая благодарность Николаю Алексеевичу от редколлегии, редакционного совета и редакции журнала.

Николай Алексеевич Беляков обладает прекрасными человеческими качествами: он дружелюбен, открыт для творческого и дружеского общения, принципиален и честен, отзывчив на просьбы и нужды окружающих людей, остроумен и проницателен в дискуссиях, надежен в сотрудничестве и дружбе.

Ученый совет и сотрудники Института экспериментальной медицины, редакционная коллегия и редакционный совет Медицинского академического журнала, друзья и коллеги поздравляют Николая Алексеевича с замечательным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых творческих свершений и жизненных радостей



АЛЕКСАНДР ВАЛЕНТИНОВИЧ ДМИТРИЕВ К 50-летию со дня рождения

10 сентября 2019 г. исполнилось 50 лет директору Института экспериментальной медицины профессору РАН Александру Валентиновичу Дмитриеву.

Александр Валентинович родился в Ленинграде. После окончания с серебряной медалью средней школы в 1986 г. поступил в Ленинградский технологический институт имени Ленсовета. С отличием окончил учебу в институте по кафедре молекулярной биотехнологии в 1993 г. На один год (1988–1989) прерывал учебу для прохождения очной службы в Советской армии.

Еще в студенческие годы увлекся научной работой, проявив при этом не только интерес к научным исследованиям, но и незаурядные способности к практической экспериментальной работе.

В 1990 г. был принят на работу в Институт экспериментальной медицины АМН СССР в отдел молекулярной микробиологии, возглавляемый академиком Артемом Акоповичем Тотоляном.

Приход в институт стал большой жизненной удачей Александра Валентиновича, поскольку он попал в высокоинтеллектуальную среду первоклассных специалистов и великолепных ученых. Здесь он постиг и азы, и премудрости экспериментальной молекулярной микробиологии, последовательно занимая должности старшего лаборанта, младшего научного сотрудника, научного сотрудника, старшего и затем ведущего научного сотрудника. Молодому ученому удалось достаточно быстро достичь серьезных научных результатов и защитить

в 1997 г. кандидатскую диссертацию, а затем в 2004 г. в возрасте 35 лет докторскую диссертацию по специальностям «Микробиология» и «Биохимия» на тему «Генетический полиморфизм стрептококка группы В — возбудитель заболеваний человека и животных».

Руководитель отдела академик А.А. Тотолян и дирекция института предоставили А.В. Дмитриеву возможность стажировки в известных научных лабораториях Китая, США, Венгрии, Словакии, Великобритании.

Это не только расширило его научный кругозор, но и позволило приобрести практический опыт международного сотрудничества при выполнении крупных научных проектов.

В 2009 г. А.В. Дмитриев был избран на должность заведующего лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов и заместителем директора института по научной работе.

В последующие годы круг научных интересов Александра Валентиновича существенно расширился.

Основными направлениями его исследований стали молекулярная эпидемиология, молекулярная микробиология, структурная и функциональная геномика, транскриптомика и протеомика, генетическая инженерия, формирование вирулентности патогенных бактерий и вирусов.

Исключительно плодотворным оказалось сотрудничество с учеными Совместного российско-вьетнамского научно-исследовательского и технологического центра (Вьетнам). В экспедиционных поездках во Вьетнаме удалось

собрать уникальный микробиологический материал, который был проанализирован в лабораториях Вьетнама и России. В результате были получены характеристики геномов микроорганизмов региона Индокитая и пополнены знания мировой науки о биоразнообразии тропической микробиоты.

Результаты научных исследований А.В. Дмитриева опубликованы в 205 научных трудах, подавляющее большинство из них представлено в высокорейтинговых отечественных и зарубежных изданиях. С научными докладами Александр Валентинович выступал на различных форумах в России, Германии, Франции, Словакии, Италии, США, Греции, Португалии, Финляндии, Китае, Голландии и других странах.

Признанием высокого уровня научных достижений А.В. Дмитриева стало избрание его профессором РАН (2017), а также назначение экспертом РАН, Минобрнауки России, РФФИ и РФФИ.

А.В. Дмитриев удостоен первой премии РАН для молодых ученых в 1998 г., а также премии Правительства Санкт-Петербурга имени Н.И. Вавилова за выдающиеся научные результаты в области науки и техники, а также имени принца А.П. Ольденбургского за цикл исследований в области молекулярной микробиологии.

В личности профессора РАН А.В. Дмитриева счастливо сочетаются ученый и организатор. Сколь значимы его научные достижения, столь же успешна его научно-организацион-

ная деятельность. Особенно ярко проявилась его способность мотивировать крупный научный коллектив на выполнение масштабных научных программ на посту заместителя директора по научной работе Института экспериментальной медицины. Восемилетний опыт руководства научно-организационной деятельностью такого крупного и сложного по научным направлениям института пригодился Александру Валентиновичу, когда в 2017 г. он был избран директором института. В этой должности он продолжил стратегический курс на налаживание эффективного взаимодействия между подразделениями института и другими учреждениями, на активное развитие международного сотрудничества и скорейшее внедрение научных результатов в клиническую практику. Несмотря на высокую загруженность в качестве директора, Александр Валентинович не оставляет педагогическую деятельность, занимает должность профессора Санкт-Петербургского государственного университета и Санкт-Петербургского технологического университета. Он является заместителем главного редактора Медицинского академического журнала, членом редколлегии журналов The Open Microbiology Journal, Biological Communication, «Вестника Санкт-Петербургского университета».

Свой юбилей профессор РАН А.В. Дмитриев встретил полный творческих идей, планов и намерений, в расцвете своих сил и возможностей.

Ученый совет и все сотрудники Института экспериментальной медицины, редколлегия и редакционный совет Медицинского академического журнала, друзья и коллеги сердечно поздравляют юбиляра и желают ему ярких достижений в творчестве, личной жизни, здоровья и счастья



АРТЕМ АКОПОВИЧ ТОТОЛЯН К 90-летию со дня рождения

25 сентября 2019 г. исполнилось 90 лет со дня рождения известного микробиолога, заслуженного деятеля науки РФ, действительного члена РАН, доктора медицинских наук, главного научного сотрудника ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» профессора А.А. Тотоляна.

Артем Акопович Тотолян родился 25 сентября 1929 г. в Ленинкане Армянской ССР. Среднее образование он получил в школе г. Тбилиси Грузинской ССР, где за успехи в обучении был награжден золотой медалью. В 1954 г. с отличием окончил Ереванский медицинский институт и в течение трех лет работал бактериологом в районной санитарно-эпидемиологической станции в Артикском районе Армянской ССР. Сформировавшийся интерес к микробиологии и желание посвятить себя научной деятельности привели А.А. Тотоляна в Ленинград, где в 1957 г. он был принят в аспирантуру в отдел микробиологии НИИ экспериментальной медицины. В отделе микробиологии под руководством академика В.И. Иоффе он начал работу над кандидатской диссертацией, посвященной стрептококковым бактериофагам. С тех пор его исследовательские интересы были связаны с изучением патогенных стрептококков, а вся трудовая и творческая деятельность проходила в стенах этого научного учреждения, где он прошел путь от аспиранта до руководителя научного подразделения и заместителя директора.

В 1960 г. А.А. Тотолян успешно защитил кандидатскую, а в 1979 г. — докторскую диссертацию. В 1972 г. он основал лабораторию

генетики микроорганизмов, которая позднее была преобразована в отдел молекулярной микробиологии. С 1985 до 2012 г. А.А. Тотолян возглавлял отдел, который стал крупнейшим в России и известным в мире центром по изучению генетики стрептококков и патогенеза стрептококковых заболеваний.

На основании научных идей, сформулированных А.А. Тотоляном, сотрудниками отдела был проведен комплекс работ, посвященных роли внехромосомных факторов стрептококков в патологии человека, впервые описан и исследован ряд стрептококковых бактериофагов, показана роль бактериофагов как факторов передачи генетической информации между стрептококками, а также обнаружены и исследованы новые классы плазмид, несущих гены лекарственной устойчивости и инвертированные повторы.

Под руководством А.А. Тотоляна изучены факторы патогенности стрептококков, в частности, М-белок — ведущий фактор патогенности стрептококков группы А, С5а-пептидаза, стрептокиназа и многие другие. В результате изучения М-белков и других Fc-рецепторных белков стрептококков сформулирована теория о роли IgG Fc-рецепторных белков в качестве ведущих факторов развития постстрептококкового гломерулонефрита и ревмокардита. В совместных исследованиях экспериментально доказано, что вирусная инфекция может усугублять течение вторичных бактериальных инфекций.

А.А. Тотолян принадлежит заслуга в том, что неонатологи страны начали уделять повы-

шенное внимание роли стрептококков группы В (СГВ) в возникновении патологии беременности и заболеваний новорожденных. Изучение генов поверхностных белков СГВ позволило установить их роль в формировании вирулентного фенотипа, а широкое применение методов генетической инженерии обеспечило возможность развернуть разработку вакцинных препаратов на основе рекомбинантных вариантов поверхностных белков СГВ.

Благодаря организаторскому и педагогическому таланту, научной эрудиции, творческой энергии А.А. Тотоляну удалось создать авторитетную отечественную научную школу, целью которой является развитие исследований в области генетики патогенных стрептококков.

А.А. Тотоляном опубликовано более 300 печатных работ (статьи, монографии, руководства, патенты) в отечественной и зарубежной печати. Им подготовлено 5 докторов и 25 кандидатов наук.

В 1984 г. А.А. Тотолян был избран членом-корреспондентом РАМН, в 1993 г. — академиком РАМН, а в 2013 г. — действительным членом Российской академии наук. В течение многих лет академик А.А. Тотолян руководил многими международными научными проектами с университетами Чехии, Германии, Словакии, Швеции, США и Китая.

А.А. Тотолян зарекомендовал себя как блестящий лектор. Его участие в научных форумах

различного ранга было неизменно востребовано, о чем свидетельствуют его многочисленные выступления как на российских, так и на международных научных конференциях. Академик А.А. Тотолян являлся руководителем многочисленных проектов Российского фонда фундаментальных исследований, обладателем грантов Президента Российской Федерации для научных школ, разнообразных наград и грамот. А.А. Тотолян многие годы выполнял функции эксперта Всемирной организации здравоохранения, является почетным членом микробиологических обществ Чехии и Словакии, членом президиума правления Научного общества микробиологов и эпидемиологов РФ, удостоен почетного диплома университета Оклахомы (США).

А.А. Тотолян по-прежнему является активным сотрудником Института экспериментальной медицины. В 2019 г. он опубликовал очередную монографию «Экспериментальный постстрептококковый гломерулонефрит» в содружестве с сотрудниками Института экспериментальной медицины Л.А. Буровой и П.В. Пигаревским. Вклад А.А. Тотоляна в развитие института отмечен премией им. принца А.П. Ольденбургского (2007), золотым знаком ИЭМ (2010), он также был избран почетным доктором НИИ экспериментальной медицины (2004). А.А. Тотолян отмечен правительственными наградами — орденом «Знак Почета» и Орденом Дружбы.

Коллектив Института экспериментальной медицины, редколлегия журнала «Медицинский академический журнал», а также многочисленные друзья и коллеги поздравляют Артема Аковича Тотоляна с юбилеем и желают здоровья, долголетия и творческой энергии

УДК 612.134, 612.215.8, 612.213, 612.216.3

<https://doi.org/10.17816/MAJ19311-20>

ВЕНОЗНЫЙ ВОЗВРАТ И ЛЕГОЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ В КОНЦЕ ВЫДОХА

В.И. Евлахов^{1,2}, И.З. Поясов^{1,3}

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург;

³ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения», Санкт-Петербург

Для цитирования: Евлахов В.И., Поясов И.З. Венозный возврат и легочная гемодинамика при искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 11–20. <https://doi.org/10.17816/MAJ19311-20>

Поступила: 15.07.2019

Одобрена: 19.08.2019

Принята: 29.08.2019

В обзоре рассмотрены механизмы изменений венозного возврата и легочной гемодинамики при искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха. В указанных условиях повышение давления в правом предсердии не является ведущей причиной снижения венозного притока крови к сердцу, поскольку при этом повышается также и среднее давление наполнения сосудистой системы, то есть градиент давления для венозного возврата практически не изменяется. Снижение венозного возврата при искусственной вентиляции легких с положительным давлением выдоха обусловлено увеличением сопротивления вен как в результате непосредственного возрастания внутригрудного и трансдиафрагмального давления, так и в результате активации рефлекторных нейрогенных механизмов. В указанных условиях на фоне повышенного давления в альвеолах улучшается диффузионная способность легких, что уменьшает проявления гипоксической легочной вазоконстрикции и способствует снижению легочного сосудистого сопротивления. Характер изменения последнего зависит от реакции интрапаренхимальных сосудов легких — альвеолярных и экстраальвеолярных, что приводит к изменению резистивной и емкостной функций сосудов легких. При высоких величинах положительного давления в конце выдоха (более 30 см вод. ст.) величина альвеолярного давления сопоставима или даже больше давления в легочной артерии (12–16 мм рт. ст.), что способствует снижению сократимости правого желудочка и вызывает уменьшение венозного возврата крови к сердцу. В указанных условиях увеличение коэффициента капиллярной фильтрации сосудов легких может быть обусловлено активацией механочувствительных ваниллоидных каналов транзиторного рецепторного потенциала 4-го типа (transient receptor potential vanilloid-4 — TRPV4) и увеличением входа ионов кальция в эндотелиальные клетки.

Ключевые слова: дыхание с положительным давлением в конце выдоха; венозный возврат; давление и кровотоков в легочной артерии; легочное сосудистое сопротивление; коэффициент капиллярной фильтрации.

VENOUS RETURN AND PULMONARY HEMODYNAMICS UNDER THE POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE MECHANICAL VENTILATION

V.I. Evlakhov^{1,2}, I.Z. Poyassov^{1,3}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University of Air-Space Instrumentation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Evlakhov VI, Poyassov IZ. Venous return and pulmonary hemodynamics under the positive end-expiratory pressure mechanical ventilation. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):11-20. <https://doi.org/10.17816/MAJ19311-20>

Received: July 15, 2019

Revised: August 19, 2019

Accepted: August 29, 2019

In the review we have discussed the mechanisms of the changes of the venous return and pulmonary hemodynamics which take place in clinical cases of the mechanical lung ventilation with positive end-expiratory pressure. In these conditions the elevating of right atrial pressure does not cause the decreasing of the venous return, because the mean circulatory filling pressure also increases. Thus, the gradient for venous return remains relatively constant. In case of the mechanical lung ventilation with positive end-expiratory pressure the decreasing of the venous return is the result of the elevation of the venous resistance as consequence of the direct increasing of the intrathoracic and transdiaphragmatic pressures and activation of the reflectory neurogenic mechanisms. In the conditions, indicated above,

the increased alveolar pressure leads to the improvement of the diffused lung capacity for oxygen, which decreases the manifestations of the hypoxic pulmonary vasoconstriction and thus — diminishes pulmonary vascular resistance. The character of changes of the last one is determined by the reactions of the two types (alveolar and extraalveolar) intraparenchymal pulmonary vessels. This leads to the changes of the resistive and capacitive functions of the pulmonary vessels. In case of the high levels of the positive end-expiratory pressure (more than 30 cm of water column) the value of alveolar pressure is comparable or even more excessive than pulmonary artery pressure (12–16 mm Hg), which can be the reason of the decreasing of the right ventricular contractility and the venous return. The increasing of the capillary filtration coefficient of pulmonary vessels in the conditions of the mechanical lung ventilation with positive end-expiratory pressure can be the result of the activation of the mechanosensitive transient receptor potential vanilloid-4 (TRPV4) channels and the increasing endothelial calcium entry.

Keywords: positive end-expiratory pressure; venous return; pulmonary artery pressure; pulmonary artery flow; pulmonary vascular resistance; capillary filtration coefficient.

Искусственная вентиляция легких посредством нагнетания воздуха в воздухоносные пути используется в клинической медицине в течение столетий [1]. Еще в XVI в. Парацельс предложил механическое устройство для поддержки дыхания при попытке оживления человека. Путем введения наконечников от кузнечных мехов в ноздри пациентов он пытался вентилировать их легкие [2]. Двумя столетиями позже этот метод был усовершенствован Джоном Хантером, который использовал двухкамерные кузнечные меха собственной конструкции для искусственной вентиляции легких у экспериментальных животных. Его аппарат нагнетал воздух в легкие с положительным давлением, а также создавал отрицательное давление во время выдоха [1, 2].

В 1948 г. А. Курнан и др. предложили режим искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха (positive end-expiratory pressure, РЕЕР) [3, 4]. Этот режим дыхания характеризуется поддержанием небольшого (5–15 см вод. ст.) положительного давления в дыхательных путях и альвеолах [3, 5–7]. Таким образом, во время выдоха предотвращается коллапс мелких дыхательных путей и альвеол, наблюдаемый при обычном способе искусственной вентиляции легких, который поэтому часто сопровождается развитием повреждения легочной ткани. Следовательно, режим дыхания с положительным давлением в конце выдоха позволяет предотвратить коллапс мелких дыхательных путей и альвеол и способствует увеличению функциональной остаточной емкости, снижению внутрилегочного шунтирования крови, повышению комплаенса (эластичности, растяжимости) легких и улучшению оксигенации крови. По этой причине указанный режим легочной вентиляции применяют у больных с отеком легких, пневмониями, синдромом дыхательных расстройств и др. [3, 5–9]. Вместе с тем при искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха уменьшается венозный возврат крови к сердцу, что способствует снижению сердечного вы-

броса [8, 10]. Однако известно, что сердечный выброс в указанных условиях может возрастать у больных сердечной недостаточностью даже с тяжелой патологией сердца, например после хирургической коррекции тетрады Фалло [3, 11]. Можно полагать, что конечный эффект (повышение или снижение сердечного выброса) будет зависеть от соотношения величин нескольких гемодинамических показателей: венозного возврата крови к сердцу, сократимости миокарда правого желудочка, оттока крови по легочным венам и сократимости миокарда левого желудочка.

Целью работы было изучение механизмов влияния искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха на венозный возврат и легочную гемодинамику на основании анализа физиологической и клинической литературы.

В условиях искусственной вентиляции легких путем нагнетания воздуха в воздухоносные пути увеличение объема легких сопровождается повышением альвеолярного и внутригрудного давления, которое зависит также от соотношений комплаенса легких и грудной клетки и может быть рассчитано по следующей формуле [3]:

$$\Delta\text{ITP}/\Delta\text{P}_{\text{ALV}} = 1/(1 + C_{\text{CW}}/C_{\text{L}}),$$

где ΔITP — изменения внутригрудного давления (intrathoracic pressure); $\Delta\text{P}_{\text{ALV}}$ — изменения альвеолярного давления (alveolar pressure); C_{CW} — комплаенс стенки грудной клетки (compliance of chest wall); C_{L} — комплаенс легких (compliance of lungs).

У здорового человека при спокойном дыхании, обеспечивающем среднюю величину дыхательного объема около 500 мл, величины комплаенса стенки грудной клетки и легких примерно одинаковы и составляют 0,2 л/см вод. ст. [3]. Отсюда следует, что соотношение $\Delta\text{ITP}/\Delta\text{P}_{\text{ALV}}$ будет примерно равно $1/2$. Таким образом, можно полагать, что в условиях искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха половина этой величины будет передаваться на внутригрудное

3. Искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха вызывает повышение давления в альвеолах и улучшает диффузионную способность легких для кислорода, что уменьшает проявления гипоксической легочной вазоконстрикции и способствует снижению легочного сосудистого сопротивления. Характер изменения легочного сосудистого сопротивления в указанных условиях обусловлен реакциями интрапаренхимальных легочных сосудов, приводящими к сдвигам резистивной и емкостной функций сосудов легких.

4. При высоких величинах положительного давления в конце выдоха (более 30 см вод. ст.) величина альвеолярного давления сопоставима или даже больше давления в легочной артерии (12–16 мм рт. ст.), что может приводить к снижению сократимости правого желудочка и в результате — к уменьшению венозного возврата крови к сердцу.

5. В случае искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха коэффициент капиллярной фильтрации легочных сосудов возрастает, что может быть обусловлено активацией механочувствительных ванилоидных каналов транзитного рецепторного потенциала 4-го типа и увеличением входа ионов кальция в эндотелиальные клетки.

Работа выполнена по теме 0557-2019-00012 государственного задания Минобрнауки Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Acosta P, Santisbon E, Varon J. The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation. *Crit Care Clin.* 2007;23(2):251-261. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.12.012>.
- Davis JE, Sternbach GL, Varon J. Paracelsus and mechanical ventilation. *Resuscitation.* 2000;47(1):3-5. [https://doi.org/10.1016/s0300-9572\(00\)00237-9](https://doi.org/10.1016/s0300-9572(00)00237-9).
- Luecke T, Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care.* 2005;9(6):607-621. <https://doi.org/10.1186/cc3877>.
- Mahmood SS, Pinsky MR. Heart-lung interactions during mechanical ventilation: the basics. *Ann Transl Med.* 2018;6(18):349. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.04.29>.
- Grübler MR, Wigger O, Berger D, Blöchlinger S. Basic concepts of heart-lung interactions during mechanical ventilation. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14491. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14491>.
- Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(3):1182-1186. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2105122>.
- Schmitt JM, Vieillard-Baron A, Augarde R, et al. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1154-1158. <https://doi.org/10.1097/00003246-200106000-00012>.
- Bendjelid K, Romand JA. [Cardiopulmonary interactions in patients under positive pressure ventilation. (In French)]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(3):211-217. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2006.10.027>.
- Berger D, Takala J. Determinants of systemic venous return and the impact of positive pressure ventilation. *Ann Transl Med.* 2018;6(18):350. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.05.27>.
- Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med.* 2003;29(3):352-360. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1615-9>.
- Marini M, Caretta G, Vagnarelli F, et al. [Hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure. (In Italian)]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017;18(6):505-512. <https://doi.org/10.1714/2700.27611>.
- Berger D, Moller PW, Weber A, et al. Effect of PEEP, blood volume, and inspiratory hold maneuvers on venous return. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311(3):H794-806. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00931.2015>.
- Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология / пер. с англ. под ред. В.И. Кобрина, М.М. Галагудза, А.Е. Умрюхина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Логосфера, 2018. — 1328 с. [Guyton AK, Hall GE. Medical physiology. Translated from English, ed. by V.I. Kobrin, M.M. Galagudza, A.E. Umryuchin. 2nd ed. revised and updated. Moscow: Logosphaera; 2018. 1328 p. (In Russ.)]
- Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы / пер. с англ. — 4-е изд. — СПб.: Питер, 2000. — 256 с. [Mohrman D, Heller L. Cardiovascular physiology. Translated from English. 4th ed. Saint Petersburg: Piter; 2000. 256 p. (In Russ.)]
- Koeppen BM, Stanton BA. Berne and Levy physiology. 7th ed. Elsevier Science; 2017. 944 p.
- Ganong WF. Ganong's review of medical physiology. 25th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2016. 912 p.
- Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology.* 2008;108(4):735-748. <https://doi.org/10.1097/ain.0b013e3181672607>.
- Magder S. The classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. *J Appl Physiol.* 2006;101(5):1533. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00903.2006>.
- Magder S. Heart-lung interaction in spontaneous breathing subjects: the basics. *Ann Transl Med.* 2018;6(18):348. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.19>.

20. Mukkamala R, Cohen RJ, Mark RG. A computational model-based validation of Guyton's analysis of cardiac output and venous return curves. *Comput Cardiol*. 2002;29(5):561-564. <https://doi.org/10.1109/cic.2002.1166834>.
21. Pang CC. Measurement of body venous tone. *J Pharm Toxicol Methods*. 2000;44(2):341-360. [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(00\)00124-6](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00124-6).
22. Войнов В.А. Патофизиология сердца и сосудов: учеб. пособие. – М.: БИНОМ, 2017. – 208 с. [Voinov VA. Pathophysiology of the heart and vessels: textbook. Moscow: BINOM; 2017. 208 p. (In Russ.)]
23. Beard DA, Feigl EO. Understanding Guyton's venous return curves. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*. 2011;301(3):H629-H633. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00228.2011>.
24. Bendjelit K. Right atrial pressure: determinant or result of change in venous return? *Chest*. 2005;128(5):3639-3640. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3639>.
25. Tyberg JV. How changes in venous capacitance modulate cardiac output. *Pflugers Arch (Eur J Physiol)*. 2002;445(1):10-17. <https://doi.org/10.1007/s00424-002-0922-x>.
26. Brengelmann GL. A critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. *J Appl Physiol*. 2002;94(3):849-859. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00868.2002>.
27. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. Т. 2 / пер. с англ. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Мир, 2006. – 314 с. [Shmidt R, Thews G. Human physiology. Vol. 2. Transl. from English. 3rd ed., revised and updated. Moscow: Mir; 2006. 314 p. (In Russ.)]
28. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Поясов И.З. О роли постоянного давления в правом предсердии в формировании величины венозного возврата крови к сердцу // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87. – № 5. – С. 670–678. [Tkachenko BI, Evlakhov VI, Poyasov IZ. The constant level of the right atrial pressure and its role in the venous return characteristics. *Russian journal of physiology*. 2001;87(5):670-678. (In Russ.)]
29. Tkachenko BI, Evlakhov VI, Poyasov IZ. Relationship between venous return and right-atrial pressure. *Bull Exp Biol Med*. 2001;131(5):421-423. <https://doi.org/10.1023/a:1017903410573>.
30. Tkachenko BI, Evlakhov VI, Poyasov IZ. Relationships between venous return and blood pressure in caval veins and right atrium during pressor stimulation. *Bull Exp Biol Med*. 2001;132(4):926-928. <https://doi.org/10.1023/a:1013642622430>.
31. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, et al. Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol*. 2000;88(3):926-932. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.2000.88.3.926>.
32. Falke KJ. The introduction of positive end-expiratory pressure into mechanical ventilation: a retrospective. *Intensive Care Med*. 2003;29(8):1233-1236. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1832-x>.
33. Hollander EH, Dobson GM, Wang JJ, et al. Direct and series transmission of left atrial pressure perturbations to the pulmonary artery: a study using wave-intensity analysis. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*. 2004;286(1):H267-H275. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00505.2002>.
34. Presson RG, Baumgartner WA, Peterson AJ, et al. Pulmonary capillaries are recruited during pulsatile flow. *J Appl Physiol*. 2002;92(3):1183-1190. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00845.2001>.
35. Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1275-1288. <https://doi.org/10.1183/09031936.00169113>.
36. Gao Y, Raj JU. Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)*. 2005;288(2):L213-L226. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00103.2004>.
37. Bronicki RA, Anas NG. Cardiopulmonary interaction. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(3):313-322. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e31819887f0>.
38. Luecke T, Pelosi P, Quintel M. [Hämodynamische effekte der mechanischen beatmung. (In Germ)]. *Der Anaesthetist*. 2007;56(12):1242-1251. <https://doi.org/10.1007/s00101-007-1274-x>.
39. Pinsky MR. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care Clin*. 2015;31(1):89-111. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2014.08.005>.
40. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Critical Care*. 2016;20(1):266-275. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1440-0>.
41. Pinsky MR. Cardiopulmonary interactions: physiologic basis and clinical applications. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(Suppl 1):S45-S48. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201704-339fr>.
42. Conrad SA, Zhang S, Arnold TC, et al. Protective effects of low respiratory frequency in experimental ventilator-associated lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(4):835-840. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000159532.56865.8a>.
43. Kopterides P, Kapetanakis T, Siempos I, et al. Short-term administration of a high oxygen concentration is not injurious in an *ex-vivo* rabbit model of ventilator-induced lung injury. *Anesth Analg*. 2009;108(2):556-564. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181818f10f7>.
44. Hamanaka K, Jian MY, Weber DS, et al. TRPV4 initiates the acute calcium-dependent permeability increase during ventilator-induced lung injury in isolated mouse lungs. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)*. 2007;293(4):L923-L932. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00221.2007>.
45. Евлахов В.И., Поясов И.З. Альфа-адренергические механизмы констрикторных реакций легочных вен при экспериментальной тромбоземболии легочной артерии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104. – № 10. – С. 1190–1201. [Evlakhov VI, Poyasov IZ. The adrenergic mechanisms of the pulmonary veins constrictor reactions in the experimental pulmonary thromboembolism model. *Russian journal of physiology*. 2018;104(10):1190-1201. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869813918100064>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Вадим Иванович Евлахов — д-р мед. наук, заведующий лабораторией физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; доцент кафедры нормальной физиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. SPIN-код: 9072-4077. E-mail: viespbu@mail.ru.

Илья Залманович Поясов — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; профессор кафедры медицинской радиоэлектроники Санкт-Петербургского государственного университета аэрокосмического приборостроения, Санкт-Петербург. SPIN-код: 7285-0493. E-mail: ilpoar@yandex.ru.

Vadim I. Evlakhov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of the Physiology of Visceral Systems named acad. K.M. Bykov, Institute of the Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Docent of the Department of Normal Physiology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 9072-4077. E-mail viespbu@mail.ru.

Ilya Z. Poyassov — Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow of the Laboratory of the Physiology of Visceral Systems named acad. K.M. Bykov, Institute of the Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of the Medical Electronics Saint Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 7285-0493. E-mail: ilpoar@yandex.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Вадим Иванович Евлахов / Vadim I. Evlakhov
E-mail: viespbu@mail.ru

УДК 612.65+616.89-008.44
<https://doi.org/10.17816/MAJ19321-26>

ДИНАМИКА ВОЗРАСТНЫХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МОЗГА БОЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

С.Г. Белокоскова, Э.М. Мальсагова, С.Г. Цикунов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Белокоскова С.Г., Мальсагова Э.М., Цикунов С.Г. Динамика возрастных структурно-функциональных изменений мозга больных расстройствами аутистического спектра // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 21–26. <https://doi.org/10.17816/MAJ19321-26>

Поступила: 19.07.2019

Одобрена: 16.08.2019

Принята: 29.08.2019

В обзоре отражены современные сведения о дизонтогенезе мозга больных расстройствами аутистического спектра. Представлены особенности этапов возрастных нарушений структуры и функционального состояния мозга таких пациентов. Наряду с описанием дефектов морфофункциональной организации мозга акцентировано внимание на индивидуальных различиях таких нарушений, что обуславливает гетерогенность клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова: мозг; расстройства аутистического спектра; дизонтогенез.

DYNAMICS OF AGE-RELATED STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE BRAIN OF PATIENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

S.G. Belokoskova, E.M. Malsagova, S.G. Tsikunov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Belokoskova SG, Malsagova EM, Tsikunov SG. Dynamics of age-related structural and functional changes in the brain of patients with autism spectrum disorders. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):21-26. <https://doi.org/10.17816/MAJ19321-26>

Received: July 19, 2019

Revised: August 16, 2019

Accepted: August 29, 2019

The review reflects modern information on the brain dysontogenesis of patients with autism spectrum disorders throughout life. The features of the stages of age-related disorders of the structure and functional state of the brain of such patients are presented. Along with the description of defects in the morphofunctional organization of the brain of patients, attention is focused on the presence of individual differences of such defects, which determines the heterogeneity of the clinical manifestations of the disease.

Keywords: brain; autism spectrum disorders; dysontogenesis.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) включают заболевания и состояния со сходными клиническими проявлениями в виде качественных нарушений социального взаимодействия и показателей коммуникабельности, а также ограниченных повторяющихся паттернов поведения, интересов или действий [1]. У больных РАС наблюдаются коморбидные состояния, включая эпилепсию, желудочно-кишечную дисфункцию, психические расстройства, бессонницу, нарушения мышечного тонуса и двигательных навыков, внимания и эмоций, разной степени выраженности когнитивные и речевые расстройства [2–5].

В последнее десятилетие отмечается рост распространенности РАС во всем мире. Такие нарушения встречаются у 0,7–2,64 % населения во всех популяциях независимо от расовых, этнических и социально-экономических усло-

вий [2, 6]. До 1990 г. РАС выявляли у 4–5 детей на 10 000 населения, тогда как в настоящее время в мире диагностируется в среднем 30–60 случаев, в том числе в США — 65,5, в Европе — от 52 (в Швеции) до 116 (в Великобритании); в Российской Федерации — 68,56 случая [6]. Увеличение количества диагностируемых случаев таких расстройств связывают как с истинным ростом заболеваемости, так и с расширением диагностических критериев [6].

Как правило, РАС диагностируют в течение первых трех лет жизни, у мальчиков в 4–4,5 раза чаще, чем у девочек [3]. Такие расстройства имеют значительную генетическую основу. Установлено, что сотни генов вносят вклад в развитие РАС, вместе с тем в большинстве случаев наблюдаются мутации и нуклеотидные варианты *de novo* [3]. При этом мутации наблюдаются редко (менее чем у 1 % в популя-

Список сокращений

НРД — нормально развивающиеся дети; РАС — расстройства аутистического спектра.

ственников. У больных 2-й группы доминируют нарушения миграции клеток, процессов организации слоев коры и роста нейронов с формированием незрелых нейронов со сниженной нейрональной активностью. В 3-й группе преобладают дефекты синаптогенеза и нейротрансмиттерной передачи, в 4-й группе — нарушения создания ансамблей нейронных систем.

От 15 лет и старше. Общий объем мозга пациентов этого возраста не отличался или был несколько меньше по сравнению со здоровыми испытуемыми [10, 15, 44]. Размер нейронов и цитоплазмы клеток у 11–23-летних пациентов был сопоставим с таковыми в контрольной группе, а у 29–64-летних — был несколько больше [15]. В коре головного мозга, аммонном роге и зубчатой извилине обнаружена мультифокальная дисплазия, в передненижней поверхности полушарий и червя мозжечка — дисплазия и гипоплазия [10, 38, 45], что связывают с дерегуляцией нейрогенеза, миграции и созревания нейронов. При аутопсии мозга больных в возрасте от 13 до 54 лет обнаружено уменьшение белого вещества в мозжечке, снижение количества клеток Пуркинью, корзинчатых и звездчатых клеток в заднелатеральной коре полушарий мозжечка [41].

У больных в возрасте 30–44 лет наблюдались аномалии цитоархитектоники мозга, белого вещества лобных долей, передней поясной коры; повышение плотности аксонов малого диаметра, представляющих короткие связи, в сочетании со снижением количества аксонов большого диаметра, обеспечивающих длинные связи; в белом веществе орбитофронтальной коры — снижение толщины миелина [46, 47].

С использованием позитронно-эмиссионной томографии у взрослых пациентов выявлено повышение метаболизма в белом веществе лобной и височной долей, переднем отделе внутренней капсулы (в таламофронтальном тракте), мозолистом теле, что связывают с неэффективностью функциональных связей, в частности тормозного контроля для компенсации гиперметаболизма [48].

С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии у взрослых больных РАС установлено снижение активности в регионах мозга, связанных с обработкой социальной информации, таких как медиальная префронтальная кора, миндалина и островок [49]. В большинстве исследований показано снижение дистантных связей префронтальной, поясной коры, клина, миндалины, верхней височной извилины, задневерхней височной дольки, передней части островка, теменной доли с различными отделами мозга в сочетании с избытком коротких внутривисочных связей [31, 49–51].

турных связей [31, 49–51]. Усиление локальной активности подкорковых структур объясняют снижением корректирующего влияния префронтальной коры [52].

Заключение

Дизонтогенез мозга у детей с РАС начинается пренатально и продолжается в постнатальном периоде, причем этот процесс манифестирует не одномоментно, с вовлечением разных патогенетических путей, при этом каскад патологических процессов всегда индивидуальный. Различная активность генов, ассоциированных с РАС, в сочетании с воздействиями факторов внешней среды обуславливает клиническую гетерогенность фенотипа больных. В раннем детском возрасте у пациентов с РАС отмечается избыточный рост нервной ткани. Дезорганизация серого и белого вещества на макро- и микроуровне носит регионально-специфический характер, поскольку наблюдается преимущественно в лобной и височной долях и не затрагивает затылочных долей. На микроуровне выявляется увеличение числа нейронов. Аномалии развития серого и белого вещества мозга вызывают формирование избыточных внутривисочных связей и дефицит дистантных нейросетей.

У детей с дизонтогенезом дошкольного и подросткового возраста наблюдается отставание в росте целостного мозга и отдельных его долей в сочетании с нарушениями на микроуровне в виде редукции числа нейронов, нарушений процессов миелинизации. Функциональные нарушения проявляются дефицитом длинных внутри- и межполушарных связей в сочетании с избытком коротких внутривисочных связей.

У взрослых больных различия на макро- и микроуровне в среднем нивелируются. При этом клинические проявления заболевания отражают сформировавшиеся атипичные функциональные связи.

Литература

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (Dsm-5). American Psychiatric Publishing, Inc; Arlington, VA, US; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
2. Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, et al. Immunological and autoimmune considerations of autism spectrum disorders. *J Autoimmun.* 2013;44:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.05.005>.
3. Kaushik G, Zarbalis KS. Prenatal neurogenesis in autism spectrum disorders. *Front Chem.* 2016;4:12. <https://doi.org/10.3389/fchem.2016.00012>.
4. Courchesne E, Pramparo T, Gazestani VH, et al. The ASD living biology: from cell proliferation to clinical phenotype.

- Mol Psychiatry*. 2019;24(1):88-107. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0056-y>.
5. Weston CS. Four social brain regions, their dysfunctions, and sequelae, extensively explain autism spectrum disorder symptomatology. *Brain Sci*. 2019;9(6). pii: E130. <https://doi.org/10.3390/brainsci9060130>.
 6. Макаров И.В., Автенюк А.С. Диагностика детского аутизма: ошибки и трудности // Социальная и клиническая психиатрия. — 2018. — Т. 28. — № 3. — С. 74–81. [Makarov IV, Avtenuk AS. Diagnostics of childhood autism: mistakes and difficulties. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(3):74-81. (In Russ.)]
 7. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;36:67-81. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.07.006>.
 8. Courchesne E, Pierce K. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3):153-170. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2005.01.003>.
 9. Ouyang M, Dubois J, Yu Q, et al. Delineation of early brain development from fetuses to infants with diffusion MRI and beyond. *Neuroimage*. 2019;185:836-850. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.017>.
 10. Wegiel J, Flory M, Kuchna I, et al. Neuronal nucleus and cytoplasm volume deficit in children with autism and volume increase in adolescents and adults. *Acta Neuropathol Commun*. 2015;3(2). <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0183-5>.
 11. Переверзева Д.С., Горбачевская Н.Л. Связь между возрастом и анатомическими нарушениями мозга при раннем детском аутизме // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — Т. 108. — № 2. — С.71–81. [Pereverzeva DS, Gorbachevskaya NL. Correlations between age and anatomic brain abnormality in autism spectrum disorder. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(2):71-81. (In Russ.)]
 12. Dawson G, Munson J, Webb SJ, et al. Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life in autism. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):458-464. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.016>.
 13. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2015;234(2):239-251. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.016>.
 14. Saitoh O, Karns CM, Courchesne E. Development of the hippocampal formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism. *Brain*. 2001;124(Pt 7):1317-1324. <https://doi.org/10.1093/brain/124.7.1317>.
 15. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*. 2005;58:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.026>.
 16. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 2017;542(7641):348-351. <https://doi.org/10.1038/nature21369>.
 17. Pagnozzi AM, Conti E, Calderoni S, et al. A systematic review of structural MRI biomarkers in autism spectrum disorder: a machine learning perspective. *Int J Dev Neurosci*. 2018;71:68-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.08.010>.
 18. Courchesne E, Karns C, Davis HR, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 2001;57:245-254. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.245>.
 19. Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*. 2002;16(4):1038-1051. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1099>.
 20. Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*. 2010;30(12):4419-4427. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5714-09.2010>.
 21. Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, et al. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*. 2011;306:2001-2010. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1638>.
 22. Boger-Megiddo I, Shaw DW, Friedman SD, et al. Corpus callosum morphometrics in young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(6):733-739. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0121-2>.
 23. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*. 2002;59(2):184-192. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.2.184>.
 24. Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, et al. Head circumference and height in autism: a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am J Med Genet A*. 2006;140(21):2257-2274. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31465>.
 25. Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*. 2006;112(3):287-303. <http://doi:10.1007/s00401-006-0085-5>.
 26. Varghese M, Keshav N, Jacot-Descombes S, et al. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):537-566. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1736-4>.
 27. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*. 2005;128:268-276. <https://doi.org/10.1093/brain/awh332>.
 28. Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, et al. Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum*. 2012;11(3):777-807. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0355-9>.
 29. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57(1):67-81. <https://doi.org/10.1002/ana.20315>.
 30. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*. 2007;56(2):399-413. <http://doi:10.1016/j.neuron.2007.10.016>.
 31. Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local overconnectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*. 2005b;15(2):225-230. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001>.
 32. Bos DJ, Merckbn-Naranjo J, Martnnez K, et al. Reduced gyrification is related to reduced interhemispheric connectivity in autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(8):668-676. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.05.011>.
 33. Cheng W, Rolls ET, Gu H, et al. Autism: reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory

- of mind, and the sense of self. *Brain*. 2015;138(Pt 5):1382-1393. <https://doi.org/10.1093/brain/awv051>.
34. Hardan AY, Libove RA, Keshavan MS, et al. A preliminary longitudinal magnetic resonance imaging study of brain volume and cortical thickness in autism. *Biol Psychiatry*. 2009;66:313-315. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.024>.
 35. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex*. 2007;17:951-961. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl006>.
 36. Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry*. 2009;66(10):935-941. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.022>.
 37. Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci*. 2004;24:6392-6401. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1297-04.2004>.
 38. Wegiel J, Flory M, Kuchna I, et al. Brain-region-specific alterations of the trajectories of neuronal volume growth throughout the lifespan in autism. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:28. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-28>.
 39. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, et al. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*. 2004;55(3):323-326. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.022>.
 40. Van Kooten IA, Palmen SJ, von Cappeln P, et al. Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain*. 2008;131(Pt 4):987-999. <https://doi.org/10.1093/brain/awn033>.
 41. Whitney ER, Kemper TL, Bauman ML, et al. Cerebellar Purkinje cells are reduced in a subpopulation of autistic brains: a stereological experiment using calbindin-D28k. *Cerebellum*. 2008;7(3):406-416. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0043-y>.
 42. Barnea-Goraly N, Menon V, Krasnow B, et al. Investigation of white matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1863-1869. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1863>.
 43. Washington SD, Gordon EM, Brar J, et al. Dysmaturation of the default mode network in autism. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(4):1284-1296. <https://doi.org/10.1002/hbm.22252>.
 44. Kosaka H, Omori M, Munesue T, et al. Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. *Neuroimage*. 2010;50(4):1357-1363. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.085>.
 45. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, et al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):755-770. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0655-4>.
 46. Zikopoulos B, Barbas H. Changes in prefrontal axons may disrupt the network in autism. *J Neuroscience*. 2010;30(44):14595-14609. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2257-10.2010>.
 47. Shukla DK, Keehn B, Smylie DM, Müller RA. Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*. 2011;49(5):1378-1382. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.022>.
 48. Mitelman SA, Buchsbaum MS, Young DS, et al. Increased white matter metabolic rates in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(5):1290-1305. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9785-9>.
 49. Von dem Hagen EA, Stoyanova RS, Baron-Cohen S, Calder AJ. Reduced functional connectivity within and between 'social' resting state networks in autism spectrum conditions. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013;8(6):694-701. <https://doi.org/10.1093/scan/nss053>.
 50. Rane P, Cochran D, Hodge SM, et al. Connectivity in autism: a review of MRI connectivity studies. *Harv Rev Psychiatry*. 2015;23(4):223-244. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000072>.
 51. Li D, Karnath HO, Xu X. Candidate biomarkers in children with autism spectrum disorder: a review of MRI studies. *Neurosci Bull*. 2017;33(2):219-237. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0118-1>.
 52. Mizuno A, Villalobos ME, Davies MM, et al. Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Res*. 2006;1104(1):160-174. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.064>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Светлана Георгиевна Белокоскова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

Эмма Магомедовна Мальсагова — аспирант физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: amista11@mail.ru.

Сергей Георгиевич Цикунов — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией психофизиологии эмоций, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>. E-mail: secikunov@yandex.ru.

Svetlana G. Belokoskova — Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

Emma M. Malsagova — PhD Student of the Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: amista11@mail.ru.

Sergey G. Tsikunov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Psychophysiology of emotions, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>. E-mail: secikunov@yandex.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Светлана Георгиевна Белокоскова / Svetlana G. Belokoskova
E-mail: belokoskova.s@yandex.ru

УДК [616.12]

<https://doi.org/10.17816/MAJ19327-36>

SAS ENTERPRISE GUIDE 6.1 ДЛЯ ВРАЧЕЙ: НАЧАЛО РАБОТЫ

Н.С. Буненков, Г.Ф. Буненкова, С.А. Белый, В.В. Комок, О.А. Гриненко, А.С. Немков

ФГБНУ «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Буненков Н.С., Буненкова Г.Ф., Белый С.А., и др. SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: начало работы // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 27–36. <https://doi.org/10.17816/MAJ19327-36>

Поступила: 25.07.2019

Одобрена: 12.08.2019

Принята: 29.08.2019

Цель — разработать алгоритм обработки базы данных проспективного нерандомизированного исследования AMIRI–CABG Trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489) в программном пакете SAS Enterprise Guide 6.1.

Материалы и методы. В проспективное нерандомизированное исследование AMIRI–CABG, проведенное на базе ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2016 по 2019 г., включено 336 пациентов. Создана база данных с клиническими данными, результатами лабораторных и инструментальных исследований. Статистическая обработка данных выполнена с помощью лицензионного программного обеспечения SAS Enterprise Guide 6.1.

Результаты. Реализован алгоритм обработки данных проспективного нерандомизированного исследования AMIRI–CABG. Данный алгоритм может быть использован врачами различных специальностей, научными сотрудниками для обработки результатов научных или клинических исследований.

Заключение. Реализованный алгоритм обработки базы данных научного исследования позволит врачам и научным сотрудникам упростить и ускорить анализ результатов исследований. SAS Enterprise Guide 6.1 дает возможность качественно и быстро обработать большие массивы данных.

Ключевые слова: SAS Enterprise Guide; статистическая обработка данных; статистика; клинические исследования; научные исследования.

SAS ENTERPRISE GUIDE 6.1 FOR PHYSICIANS: GETTING STARTED

N.S. Bunenkov, G.F. Bunenkova, S.A. Belyi, V.V. Komok, A.A. Grinenko, A.S. Nemkov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bunenkov NS, Bunenkova GF, Belyi SA, et al. SAS Enterprise Guide 6.1 for physicians: Getting started. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):27-36. <https://doi.org/10.17816/MAJ19327-36>

Received: July 25, 2019

Revised: August 12, 2019

Accepted: August 29, 2019

Objective. To develop algorithm of data analysis of prospective non-randomized clinical trial AMIRI–CABG (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489) using SAS Enterprise Guide 6.1.

Materials and methods. Data collection was performed according prospective non-randomized clinical trial AMIRI–CABG in Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia between 2016–2019 years with 336 patients. There is database with clinical, laboratory and instrumental data. Statistical analysis was performed with SAS Enterprise Guide 6.1.

Results. There was developed algorithm of data analysis of prospective non-randomized clinical trial AMIRI–CABG. This algorithm could be useful for physicians and researchers for data analysis.

Conclusion. Presented algorithm of data analysis could make easier and improve efficient data analysis. SAS Enterprise Guide 6.1 allows fast and accurate process big data.

Keywords: SAS Enterprise Guide 6.1; statistical analysis; statistics; clinical trials; scientific research.

Список сокращений

ИК — искусственное кровообращение; КШ — коронарное шунтирование; GCP — надлежащая клиническая практика (от англ. good clinical practice); TnI1 — переменная, содержащая значения концентрации тропонина I на первые сутки после операции; LGTnI1 — логарифм TnI1.

3. Алгоритм проверки на нормальность может быть применен для обработки различных баз данных научных и клинических исследований.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме: «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце».

Соблюдение этических норм. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Koretz RL. Assessing the evidence in evidence-based medicine. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(1):60-72. <https://doi.org/10.1002/ncp.10227>.
2. May M. Twenty-five ways clinical trials have changed in the last 25 years. *Nat Med.* 2019;25(1):2-5. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0314-1>.
3. Гржибовский А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. — 2008. — № 1. — С. 52–58. [Grijbovski AM. Data types, control of distribution and descriptive statistics. *Ecology, human.* 2008;(1):52-58. (In Russ.)]
4. Dolezel D, McLeod A. Big data analytics in healthcare: investigating the diffusion of innovation. *Perspect Health Inf Manag.* 2019;16(Summer):1a.

Сведения об авторах / Information about the authors

Николай Сергеевич Буненков — аспирант кафедры факультетской хирургии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>. E-mail: bunenkov2006@gmail.com.

Гульнара Физулиевна Буненкова — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. E-mail: gulnara533@gmail.com.

Сергей Алексеевич Белый — канд. мед. наук, кардиохирург отделения кардиохирургии № 2 Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6415-4389>. E-mail: sabel1968@mail.ru.

Nikolay S. Bunenkov — Aspirant, Department of Faculty Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>. E-mail: bunenkov2006@gmail.com.

Gulnara F. Bunenkova — Resident, Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gulnara533@gmail.com.

Sergey A. Belyi — PhD, Cardiac Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6415-4389>. E-mail: sabel1968@mail.ru.

Владимир Владимирович Комок — канд. мед. наук, кардиохирург отделения кардиохирургии № 2 Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-3834-7566>. E-mail: vladimir_komok@mail.ru.

Олег Александрович Гриненко — д-р мед. наук, проректор по лечебной работе Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. E-mail: klinika@spb-gmu.ru.

Александр Сергеевич Немков — д-р мед. наук, профессор, кардиохирург, руководитель отделения кардиохирургии № 2 Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5152-0001>. E-mail: nemk_as@mail.ru.

Vladimir V. Komok — PhD, Cardiac Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2 of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3834-7566>. E-mail: vladimir_komok@mail.ru.

Oleg A. Grinenko — Doctor of Medical Science, Vice-Rector of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: klinika@spb-gmu.ru.

Alexander S. Nemkov — Doctor of Medical Science, Professor, Cardiac Surgeon, Chief of Department of Cardiac Surgery No. 2 of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5152-0001>. E-mail: nemk_as@mail.ru.

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Николай Сергеевич Буненков / Nikolay S. Bunenkov
E-mail: bunenkov2006@gmail.com

УДК 578.76

<https://doi.org/10.17816/MAJ19337-46>

EARLY PROTECTION AGAINST INFLUENZA BY PANDEMIC LIVE ATTENUATED INFLUENZA VACCINES

A.R. Rekstin, J.A. Desheva, I.N. Isakova-Sivak, I.V. Kiseleva

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Rekstin AR, Desheva JA, Isakova-Sivak IN, Kiseleva IV. Early protection against influenza by pandemic live attenuated influenza vaccines. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):37-46. <https://doi.org/10.17816/MAJ19337-46>

Received: July 24, 2019

Revised: August 6, 2019

Accepted: August 29, 2019

Live attenuated cold-adapted (ca) influenza vaccine (LAIV) is an effective tool for the control of influenza, most likely due to their ability to induce both humoral and cellular immune responses, easy application and relatively low manufacturing costs. Attenuated cold-adapted vaccine strains that have achieved a satisfactory balance between restricted replication and high immunogenicity are desirable. The immunogenicity of live attenuated vaccines may depend upon the interplay between its ability to induce pro-inflammatory cytokine responses and the relative sensitivity of the attenuated vaccine strain to an antiviral effect of these cytokines. To better understand the relationship between attenuation and induction of innate immunity as well as contribution of the early cytokine response to the relative immunogenicity of LAIVs, we have studied early protection induced by LAIV *in vivo* as well as early cytokine response in human cells macrophage origin in response to infection with vaccine strains or epidemic virus.

The aim of this study was to investigate the early immune response and protective activity in female CBA mice intranasally immunized with cold-adapted influenza vaccine strains of different genome compositions of 5:3 or 6:2. For experimental infection pandemic influenza viruses A/South Africa/3626/13 (H1N1)pdm09 and A/New York/61/15 (H1N1)pdm09 were used to be administered to animals at a dose of 10^6 EID₅₀ at day 3 after immunization (challenge infection). Although challenge viruses replicate at mice lungs at various, extend, on day 10 after immunization mice were protected from death from 60 up to 80%. Reassortants LAIV did not differ statistically on these levels.

Study of the expression of IFN- α and IFN- β genes in human lung macrophage line cells THP-1 *in vitro* have shown that macrophages stimulated with vaccine strains with the genome formula 6:2 and 5:3, had a sufficient level of expression of these genes, comparable to that, as in infection with wild virus type A/South Africa/3626/13 (H1N1)pdm09. These data may indicate that surface proteins of influenza A virus are involved in the process of stimulation of the IFN- α and IFN- β genes.

Keywords: influenza; live attenuated influenza vaccine; innate immunity; cytokines.

РАННЯЯ ЗАЩИТА ОТ ГРИППА С ПОМОЩЬЮ ПАНДЕМИЧЕСКИХ ЖИВЫХ ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН

А.Р. Рекстин, Ю.А. Дешева, И.Н. Исакова-Сивак, И.В. Киселева

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Рекстин А.Р., Дешева Ю.А., Исакова-Сивак И.Н., Киселева И.В. Ранняя защита от гриппа с помощью пандемических живых гриппозных вакцин // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 37–46. <https://doi.org/10.17816/MAJ19337-46>

Поступила: 24.07.2019

Одобрена: 06.08.2019

Принята: 29.08.2019

Живые аттенуированные холодоадаптированные гриппозные вакцины являются эффективным средством борьбы с гриппом благодаря их способности индуцировать как гуморальные, так и клеточные иммунные реакции, простоте применения и относительно низкой стоимости изготовления. При конструировании вакцин необходимо использовать аттенуированные, адаптированные к холоду вакцинные штаммы, обладающие удовлетворительным балансом между ограниченной репликацией и высокой иммуногенностью. Иммуногенность живых аттенуированных вакцин может зависеть от взаимодействия между их способностью индуцировать провоспалительные цитокиновые реакции и относительной чувствительностью аттенуированного вакцинного штамма к противовирусному действию этих цитокинов. Чтобы лучше понять взаимосвязь между аттенуацией и индукцией врожденного иммунитета, а также вклад раннего цитокинового ответа в относительную иммуногенность живых аттенуированных вакцин против гриппа, мы изучили раннюю защиту, индуцированную живой аттенуированной холодоадаптированной гриппозной вакциной *in vivo*, а также ранний цитокиновый ответ в клетках макрофагального происхождения человека в ответ на инфицирование вакцинными штаммами или эпидемическим вирусом.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении раннего иммунного ответа и защитной активности у самок мышей линии СВА, интраназально иммунизированных адаптированными к холоду штаммами гриппозной вакцины с формулой генома 5:3 или 6:2. Для экспериментального заражения (челленджа) использовали пандемические вирусы гриппа А/Южная Африка/3626/13 (H1N1)pdm09 и А/Нью-Йорк/61/15 (H1N1)pdm09, которые вводили животным в дозе $6,0 \log_{10}$ ЭИД₅₀ на 3-и сутки после иммунизации. Хотя пандемические вирусы и реплицировались в легких мышей на протяжении короткого периода времени, в течение 10 дней после иммунизации мыши были защищены от гибели на 60–80 %.

Изучение экспрессии генов IFN- α и IFN- β в клетках линии макрофагов легких человека THP-1 *in vitro* показало, что у макрофагов, стимулированных вакцинными штаммами с формулой генома 6:2 и 5:3, уровень экспрессии этих генов был сопоставим с уровнем, отмечаемым при заражении диким вирусом типа А/Южная Африка/3626/13 (H1N1)pdm09. Эти данные могут свидетельствовать о том, что поверхностные белки вируса гриппа А участвуют в процессе стимуляции генов IFN- α и IFN- β .

Ключевые слова: гриппозная инфекция; живая гриппозная вакцина; врожденный иммунитет; цитокины.

Introduction

Influenza viruses cause acute infections of the respiratory tract, which are periodically occurred in the form of epidemics and pandemics and remains one of the major unresolved public health problems worldwide. Each year from 3 to 5 million clinical cases of influenza and 250 to 500 thousand cases with a fatal outcome are recorded [1].

The World Health Organization developed a global plan to prepare for a future influenza pandemic, in which the main attention is paid to vaccination with inactivated or live attenuated influenza vaccines (LAIV). The establishment of the national collections of the vaccine strains against influenza viruses with pandemic potential is one of the priority tasks of Public Health [2].

It is known that the influenza virus infects epithelial cells of the respiratory tract, tissue macrophages, monocytes, and dendritic cells. They all are responsible for the infection by producing a variety of antiviral, proinflammatory and regulatory cytokines and chemokines. It has been shown in studies in animals and humans that the early cytokines, such as interferon α (IFN- α), the tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) are key mediators that trigger the immune response and determine the course and outcome of the disease [3, 4].

IFN- α has extremely strong antiviral properties; cytokines TNF- α and IL-6 are responsible for the development of inflammation at the site of infection and are involved in immune activation and recruitment of macrophages. Thus, T- and B-lymphocytes fulfill the role of a bridge between the innate and acquired immune response. On the other hand, the same cytokines may be responsible for acute influenza symptoms and pathology associated with influenza infection, as strong pyrogens and inducers of the production of eicosanoids [5, 6].

For the prevention and control of influenza vaccine and antiviral drugs are in use. Clinical studies of LAIVs showed their highest epidemic efficiency in comparison with other options of prevention and treatment of influenza. Live influenza vac-

cines are made from attenuated (weakened) strains of the virus, harmless to humans, and are able to form a balanced humoral and cellular immune response [7, 8].

It should be noted that in the Department of Virology, Institute of Experimental Medicine a great experience in creating pandemic and seasonal LAIV has been accumulated. Live influenza vaccines have a number of advantages compare to inactivated preparations: they simulate the natural way of virus introduction, and therefore they induce completed adaptive and innate immune responses in the respiratory tract. Furthermore, the use of LAIV is much easier and the production costs are relatively low compared to inactivated vaccines [9, 10].

It is shown that multiple mutations in most genes encoding internal proteins of influenza viruses are the basis of the mechanism of attenuation of cold-adapted vaccine strains. Reassortant strains inherit these mutant genes which responsible for attenuation from ca so-called master donor strain (MDS). To date, the features of genetic inheritance by reassortant viruses from parental strains of the major properties like attenuation, temperature sensitivity, cold-adaptation, and the lack of pathogenicity for laboratory animals are well studied [11–15]. However, not only reactogenicity but also sufficient immunogenicity of reassortant vaccine strains are the main requirements for LAIV. It was found that the immunogenicity of different live vaccine strains of genome formula 6:2 could vary within a wide range [16]. However, the question of inheritance of the immunogenic properties of the wild virus by vaccine strains is insufficiently studied.

When develop modern influenza vaccines it is essential to achieve a balance between the limited replication of the vaccine strain and its immunogenicity. Immunogenicity of vaccine candidates may depend on the ability of live vaccine strain to induce the response of early cytokines, and the relative sensitivity of the vaccine strain to anti-virus action of these cytokines [17].

Conclusion

It was found that both tested LAIV reassortants were similar to the A/Leningrad/134/17/57 (H2N2) MDS in terms of replication in the respiratory tract of mice and showed no neuroinvasive capacity. Results of survival of mice during 10 days after challenge infection with pandemic influenza viruses as well as decreasing replication of pandemic viruses in lungs of mice on day 6 after immunization demonstrated a significant early protective effect of reassortant LAIVs, which may be associated with the induction of cytokines. Reassortants LAIV did not differ statistically on these values. Human lung macrophage cells THP-1 exposed with vaccine strains of LAIV with the genome formula 6:2 and 5:3 had level of expression of IFN-genes *in vitro*, comparable to the level of expression of these genes when infected with wild type virus A/South Africa/3626/13 (H1N1)pdm09, which may indicate the involvement of surface proteins of influenza A virus in the process of stimulation of these genes.

Taking together, these data support the usefulness LAIV, which can provide protection soon after vaccination against infection with homologous and drifted variants of pandemic influenza viruses due to stimulation factors of innate immunity.

References

- World Health Organization. Influenza Seasonal [Internet]. WHO; 2019 [cited 2018 November 6]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>.
- WHO/IVB/06.13. Global influenza pandemic action plan to increase vaccine supply [Internet]. Geneva: WHO; 2006. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_IVB_06.13_eng.pdf.
- Julkunen I, Sareneva T, Pirhonen J, et al. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression. *J Cytokine Growth Factor Rev*. 2001;12(2-3):171-180. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(00\)00026-5](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(00)00026-5).
- Kreijtz JH, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF. Immune responses to influenza virus infection. *Virus Research*. 2011;162(1-2):19-30. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.09.022>.
- Hopkins SJ. The pathophysiological role of cytokines. *Leg Med (Tokyo)*. 2003;5 Suppl 1:S45-57. [https://doi.org/10.1016/S1344-6223\(02\)00088-3](https://doi.org/10.1016/S1344-6223(02)00088-3).
- Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci*. 1997;2(4):d12-26. <https://doi.org/10.2741/a171>.
- Rudenko LG, Alexandrova GI. Current strategies for the prevention of influenza by the Russian cold-adapted live influenza vaccine among different populations. *International Congress Series*. 2001;1219:945-950. [https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(01\)00661-6](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(01)00661-6).
- Nichol KL. Live attenuated influenza virus vaccines: new options for the prevention of influenza. *Vaccine*. 2001;19(31):4373-4377. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00143-8).
- Rudenko LG, Arden NH, Grigorieva E, et al. Immunogenicity and efficacy of Russian live attenuated and US inactivated influenza vaccines used alone and in combination in nursing home residents. *Vaccine*. 2000;19(2-3):308-318. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00153-5](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00153-5).
- Isakova-Sivak I, Rudenko L. Safety, immunogenicity and infectivity of new live attenuated influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(10):1313-1329. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1075883>.
- Isakova-Sivak I. Live attenuated Influenza vaccines against highly pathogenic H5N1 avian influenza: development and preclinical characterization. *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2013;4(8):40. <https://doi.org/10.4172/2157-7560.1000208>.
- Klimov AI, Cox NJ, Yotov WV, et al. Sequence changes in the live attenuated, cold-adapted variants of influenza A/Leningrad/134/57 (H2N2) virus. *Virology*. 1992;186(2):795-797. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(92\)90050-Y](https://doi.org/10.1016/0042-6822(92)90050-Y).
- Isakova-Sivak I, Chen LM, Matsuoka Y, et al. Genetic bases of the temperature-sensitive phenotype of a master donor virus used in live attenuated influenza vaccines: A/Leningrad/134/17/57 (H2N2). *Virology*. 2011;412(2):297-305. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.01.004>.
- Kiseleva IV, Voeten JT, Teley LC, et al. PB2 and PA genes control the expression of the temperature-sensitive phenotype of cold-adapted B/USSR/60/69 influenza master donor virus. *J Gen Virol*. 2010;91(Pt 4):931-937. <https://doi.org/10.1099/vir.0.017996-0>.
- Klimov AI, Kiseleva IV, Alexandrova GI, Cox NJ. Genes coding for polymerase proteins are essential for attenuation of the cold-adapted A/Leningrad/134/17/57 (H2N2) influenza virus. *International Congress Series*. 2001;1219:955-959. [https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(01\)00369-7](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(01)00369-7).
- Rudenko LG, Kiseleva IV, Larionova NV, et al. Analysis of some factors influencing immunogenicity of live cold-adapted reassortant influenza vaccines. *International Congress Series*. 2004;1263:542-546. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2004.02.046>.
- Rekstin AR, Kiseleva IV, Klimov AI, et al. Interferon and other proinflammatory cytokine responses *in vitro* following infection with wild-type and cold-adapted reassortant influenza viruses. *Vaccine*. 2006;24(44-46):6581-6584. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.091>.
- Conn CA, McClellan JL, Maassab HF, et al. Cytokines and the acute phase response to influenza virus in mice. *Am J Physiol*. 1995;268(1 Pt 2):R78-84. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1995.268.1.R78>.
- Ramakrishnan A, Althoff KN, Lopez JA, et al. Differential serum cytokine responses to inactivated and live attenuated seasonal influenza vaccines. *Cytokine*. 2012;60(3):661-666. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.004>.
- Tamura S. Studies on the usefulness of intranasal inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2010;28(38):6393-6397. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.05.019>.
- Lanther PA, Huston GE, Moquin A, et al. Live attenuated influenza vaccine (LAIV) impacts innate and adaptive immune

- responses. *Vaccine*. 2011;29(44):7849-7856. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.093>.
22. Klimov AI, Cox NJ. PCR restriction analysis of genome composition and stability of cold-adapted reassortant live influenza vaccines. *J Virol Methods*. 1995;52(1-2):41-49. [https://doi.org/10.1016/0166-0934\(94\)00133-2](https://doi.org/10.1016/0166-0934(94)00133-2).
 23. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Am J Epidemiol*. 1938;27(3):493-497. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a118408>.
 24. Desheva YA, Leontieva GF, Kramskaya TA, et al. Factors of early protective action of live influenza vaccine combined with recombinant bacterial polypeptides against homologous and heterologous influenza infection. *Heliyon*. 2019;5(2):e01154. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01154>.
 25. Rodgers BC, Mims CA. Influenza virus replication in human alveolar macrophages. *J Med Virol*. 1982;9(3):177-184. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890090304>.
 26. Shim JM, Kim J, Tenson T, et al. Influenza virus infection, interferon response, viral counter-response, and apoptosis. *Viruses*. 2017;9(8). pii: E223. <https://doi.org/10.3390/v9080223>.
 27. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):87-103. <https://doi.org/10.1038/nri3787>.
 28. Киселева И.В., Крутикова Е.В., Рекстин А.Р., и др. Мыши как модель для изучения степени аттенуации холодо-адаптированных штаммов вируса гриппа // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17. – № 2. – С. 67–75. [Kiseleva IV, Krutikova EV, Rekstin AR, et al. Mouse model for the study of attenuation of cold-adapted influenza viruses. *Medical academic journal*. 2017;17(2):67-75. (In Russ.)]
 29. Rekstin A, Isakova-Sivak I, Petukhova G, et al. Immunogenicity and cross protection in mice afforded by pandemic H1N1 live attenuated influenza vaccine containing wild-type nucleoprotein. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9359276. <https://doi.org/10.1155/2017/9359276>.
 30. Jin H, Subbarao K. Live attenuated influenza vaccine. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;386:181-204. https://doi.org/10.1007/82_2014_410.
 31. Cate TR, Couch RB, Parker D, Baxter B. Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines – 1978. *Rev Infect Dis*. 1983;5(4):737-747. <https://doi.org/10.1093/clinids/5.4.737>.

Information about the authors / Сведения об авторах

Andrey R. Rekstin — PhD, Leader Scientist, Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: arekstin@yandex.ru.

Julia A. Desheva — Doctor of Medical Science, Associate Professor, Leader Scientist, Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: desheva@mail.ru.

Андрей Роальдович Рекстин — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, отдел вирусологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: arekstin@yandex.ru.

Юлия Андреевна Дешева — д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, отдел вирусологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: desheva@mail.ru.

Irina V. Kiseleva — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory, Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irina.v.kiseleva@mail.ru.

Irina N. Isakova-Sivak — Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory, Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: isakova.sivak@gmail.com.

Ирина Васильевна Киселева — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией, отдел вирусологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: irina.v.kiseleva@mail.ru.

Ирина Николаевна Исакова-Сивак — д-р биол. наук, заведующий лабораторией, отдел вирусологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: isakova.sivak@gmail.com.

✉ **Corresponding author / Контактное лицо**

Andrey R. Rekstin / Андрей Роальдович Рекстин
E-mail: arekstin@yandex.ru

УДК 612.826.4. 612.822.81. 616.8-092
<https://doi.org/10.17816/MAJ19347-56>

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ ЦИКЛА СОН – БОДРСТВОВАНИЕ, ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ю.В. Гаврилов¹, К.З. Деревцова¹, Е.А. Корнева^{1,2}

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Гаврилов Ю.В., Деревцова К.З., Корнева Е.А. Морфофункциональные изменения нейронов гипоталамуса, участвующих в регуляции цикла сон – бодрствование, после черепно-мозговой травмы в эксперименте // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 47–56. <https://doi.org/10.17816/MAJ19347-56>

Поступила: 02.07.2019

Одобрена: 01.08.2019

Принята: 29.08.2019

Актуальность. Механизмы, лежащие в основе нарушений сна после черепно-мозговой травмы, достаточно сложны и изучены мало. Травматическое поражение структур, ответственных за регуляцию цикла сон – бодрствование, и соответствующих проводящих путей, служит частой причиной расстройств сна после черепно-мозговой травмы. Установлено, что ряд гипоталамических нейромедиаторных систем, участвующих в регуляции цикла сон – бодрствование, изменяет свою функциональную активность после травмы, что предположительно является одним из ключевых факторов развития нарушений этого процесса.

Цель исследования заключалась в изучении морфофункциональных изменений нейронов гипоталамуса, регулирующих сон и бодрствование после черепно-мозговой травмы в эксперименте.

Методы. Для сочетанного анализа посттравматических нарушений и морфофункциональных изменений нейромедиаторных систем, вовлеченных в регуляцию цикла сон – бодрствование, на экспериментальной модели черепно-мозговой травмы проводили полисомнографию у крыс в течение месяца, а затем применяли иммуногистохимический метод для количественного определения содержания орексина А, меланин-концентрирующего гормона, гистидиндекарбоксилазы и тирозингидроксилазы.

Результаты. Выявлено снижение числа гистамин-синтезирующих клеток в тубермамиллярных ядрах гипоталамуса. Снижение степени иммунореактивности гистамин-синтезирующих клеток после черепно-мозговой травмы коррелировало с изменениями длительности сна у животных. Нейроны гипоталамуса, содержащие норадреналин и орексин, после черепно-мозговой травмы не изменялись.

Заключение. Можно предположить, что изменение функциональной активности гистамин-синтезирующих нейронов после черепно-мозговой травмы может быть причиной посттравматических расстройств сна и бодрствования.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; гистамин; орексин; меланин-концентрирующий гормон; цикл сон – бодрствование.

MORPHOFUNCTIONAL ALTERATIONS OF THE HYPOTHALAMIC NEURONS ACTIVITY DURING SLEEP-WAKE CYCLE REGULATION DISTURBANCES AFTER EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY

Yu.V. Gavrilov¹, K.Z. Derevtsova¹, E.A. Korneva^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gavrilov YuV, Derevtsova KZ, Korneva EA. Morphofunctional alterations of the hypothalamic neurons activity during sleep-wake cycle regulation disturbances after experimental traumatic brain injury. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):47-56. <https://doi.org/10.17816/MAJ19347-56>

Received: July 2, 2019

Revised: August 1, 2019

Accepted: August 29, 2019

Relevance. The study of sleep disorders mechanisms after traumatic brain injury is complicated and poorly understood. Traumatic damage to the structures that are responsible for the sleep-wake cycle regulation is a common cause of sleep disorders after traumatic brain injury. The number of hypothalamic neurotransmitter systems, which are involved in the sleep-wake cycle regulation, could change its functional activity after trauma that suggests their key role in the development of disturbances of this process.

The aim of the study was to assess the morphological alterations of the hypothalamus neurons that is involved in the regulation of sleep and wakefulness after traumatic brain injury in an experiment.

Methods. For a combined analysis of posttraumatic disturbances of the sleep-wake cycle and morphofunctional changes in the neurotransmitter systems which are involved in the regulation of the sleep-wake cycle, we used

Список сокращений

ЧМТ — черепно-мозговая травма; HDC — гистидиндекарбоксилаза.

a polysomnography in rats during a month and then an immunohistochemical method for estimating the quantify the orexin A, melanin-concentrating hormone, histamine and tyrosine hydroxylase.

Results. The number of histamine-containing cells in the tuberomammillary nuclei of the hypothalamus is obviously decreased after traumatic brain injury in animals. This alteration of the degree of immunoreactivity of histamine-containing cells after traumatic brain injury correlated with sleep duration changes in animals. The number of noradrenergic and orexinergic neurons was compared with control animal group.

Conclusion. These results suggest that a change in the functional activity of histamine-containing neurons after traumatic brain injury may be the cause of post-traumatic sleep and wakefulness disorders. Our results may lead to a creating of a new approach for a therapy for posttraumatic sleep-wake disturbances.

Keywords: traumatic brain injury; histamine; orexin; melanin-concentrating hormone; sleep-wake cycle.

Введение

Общеизвестно, что травматическое поражение структур, ответственных за регуляцию цикла сон – бодрствование [1–4], и соответствующих проводящих путей считается самой распространенной причиной расстройств сна после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [5–9]. Оценка изменений морфофункциональной активности нейромедиаторных систем мозга, отвечающих за регуляцию этих процессов после ЧМТ, является важной задачей, решение которой приведет к выявлению механизмов, обуславливающих стойкие расстройства сна у таких пациентов. Анализ образцов тканей мозга позволил установить снижение количества гистамин-синтезирующих нейронов, локализованных в области туберомамиллярных ядер гипоталамуса после ЧМТ [10]. Причина таких изменений не ясна, так как различный характер травмы и трудности систематического анализа специфических изменений функций головного мозга с помощью электроэнцефалограммы сразу после ЧМТ осложняют оценку патогенеза этих нарушений [11, 12]. Экспериментальная модель ЧМТ у крыс дает возможность провести детальный морфологический анализ изменений нейромедиаторных систем клеток мозга, а сопоставление этих результатов с данными полисомнографии, зарегистрированными у этих животных, определить, какие изменения структур мозга, в частности гипоталамуса, могут приводить к нарушению регуляции цикла сон – бодрствование.

Ранее на экспериментальных моделях ЧМТ продемонстрированы изменения функциональной активности различных популяций нейронов, в которых синтезируются нейромедиаторы, участвующие в регуляции цикла сон – бодрствование. Willie et al. наблюдали атипичную динамику выброса орексина в сочетании со снижением периодов бодрствования у мышей после ЧМТ [13]. Lim et al. констатировали неспособность поддерживать состояние бодрствования и наряду с этим снижение степени активации орексин-содержащих нейронов гипоталамуса после легкой ЧМТ у мышей [14].

Широкий спектр научных данных об изменении функции тех или иных нейромедиатор-

ных систем не позволяет представить единую картину взаимодействия этих систем при регулировании сна и бодрствования. Между тем знание механизмов интеграции этих систем и корегулирования цикла сон – бодрствование после перенесенной ЧМТ, важно для дальнейшей разработки эффективных методов терапевтической коррекции посттравматических нарушений. Таким образом, целью этого исследования явилось сочетанное изучение длительности сна и бодрствования после ЧМТ у крыс и изменение нейромедиаторных систем, вовлеченных в регуляцию цикла сон – бодрствование у этих животных.

Материалы и методы исследования

Представленная модель ЧМТ была описана ранее [15].

Крыс-самцов линии Sprague-Dawley (Харлан Laboratories Inc., NL) весом 300–350 г содержали в одиночных клетках со свободным доступом к воде и пище при 12-часовом световом режиме, который начинался в 8.00 или 9.00 утра в зависимости от сезона. Температуру в помещении поддерживали на уровне 21–23 °С. Все эксперименты были одобрены ветеринарной службой Цюриха и проведены в соответствии с местными правилами по уходу и использованию лабораторных животных.

Иммуногистохимический анализ нейронов мозга выполняли у животных, у которых ранее регистрировали электрофизиологические параметры сна и бодрствования [17]. Наблюдаемое в эксперименте увеличение продолжительности медленноволновой (NREM) фазы сна у крыс с ЧМТ сохранялось в течение 28 дней после травмы во время темного периода (активная фаза), длительность периодов бодрствования, напротив, соответственно снижалась по сравнению с этими показателями у животных контрольной группы.

Крысам ($n = 7$) под глубокой анестезией (бупренорфин в дозе 0,05 мг/кг) делали разрез кожи головы длиной 0,5–0,7 см и обнажали кость в префронтальной области черепа роstralнее брегмы, не затрагивая зону

Литература

- Viola-Saltzman M, Watson NF. Traumatic brain injury and sleep disorders. *Neurol Clin*. 2012;30(4):1299-1312. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.08.008>.
- Rao V, Spiro J, Vaishnavi S, et al. Prevalence and types of sleep disturbances acutely after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2008;22(5):381-386. <https://doi.org/10.1080/02699050801935260>.
- Rajaratnam SW, Cohen DA, Rogers NL. Melatonin and melatonin analogues. *Sleep Med Clin*. 2009;4(2):179-193. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.02.007>.
- Shekleton JA, Parcell DL, Redman JR, et al. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology*. 2010;74(21):1732-1738. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e0438b>.
- Clinchot DM, Bogner J, Mysiw WJ, et al. Defining sleep disturbance after brain injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 1998;77(4):291-295. <https://doi.org/10.1097/00002060-199807000-00006>.
- Castriotta RJ, Murthy JN. Sleep disorders in patients with traumatic brain injury: a review. *CNS Drugs*. 2011;25(3):175-185. <https://doi.org/10.2165/11584870-000000000-00000>.
- Kaufman Y, Tzischinsky O, Epstein R, et al. Long-term sleep disturbances in adolescents after minor head injury. *Pediatr Neurol*. 2001;24(2):129-134. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(00\)00254-X](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(00)00254-X).
- Tobe EH, Schneider JS, Mrozek T, Lidsky TI. Persisting insomnia following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(4):504-506. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.4.504>.
- Ayalon L, Borodkin K, Dishon L, et al. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology*. 2007;68(14):1136-1140. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258672.52836.30>.
- Valko PO, Gavrilov YV, Yamamoto M, et al. Damage to histaminergic tuberomammillary neurons and other hypothalamic neurons with traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2015;77(1):177-182. <https://doi.org/10.1002/ana.24298>.
- Harada M, Minami R, Hattori E, et al. Sleep in brain-damaged patients. An all night sleep study of 105 cases. *Kumamoto Med J*. 1976;29(3):110-127. <https://doi.org/10.1093/sleep/11.2.139>.
- George B, Landau-Ferey J, Benoit O, et al. [Night sleep disorders during recovery of severe head injuries (author's transl). (In French)]. *Neurochirurgie*. 1981;27(1):35-38.
- Willie JT, Lim MM, Bennett RE, et al. Controlled cortical impact traumatic brain injury acutely disrupts wakefulness and extracellular orexin dynamics as determined by intracerebral microdialysis in mice. *J Neurotrauma*. 2012;29(10):1908-1921. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2404>.
- Lim MM, Elkind J, Xiong G, et al. Dietary therapy mitigates persistent wake deficits caused by mild traumatic brain injury. *Sci Transl Med*. 2013;5(215):215ra173. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007092>.
- Вьчеде F, Morawska MM, Schreglmann SR, et al. Novel rat model of weight drop-induced closed diffuse traumatic brain injury compatible with electrophysiological recordings of vigilance states. *J Neurotrauma*. 2016;33(13):1171-1180. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4001>.
- Imbach LL, Valko PO, Li T, et al. Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial. *Brain*. 2015;138(Pt 3):726-735. <https://doi.org/10.1093/brain/awu391>.
- Гаврилов Ю.В., Деревцова К.З., Корнева Е.А. Функциональные изменения цикла «сон – бодрствование» после черепно-мозговой травмы в эксперименте // Патогенез. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 50–56. [Gavrilov YuV, Derevtsova KZ, Korneva EA. Functional changes in the sleep-wake cycle after experimental traumatic brain injury. *Pathogenesis*. 2019;17(1):50-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.01.50-56>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Юрий Владимирович Гаврилов — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-1409-7686>. SPIN-код: 7358-2649. E-mail: yury-doctor@mail.ru.

Кристина Зурабовна Деревцова (Шаинидзе) — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9855-4519>. SPIN-код: 5397-7357. E-mail: derevtcova19@ya.ru.

Yuri V. Gavrilov — MD, Senior Researcher, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1409-7686>. SPIN-code: 7358-2649. E-mail: yury-doctor@mail.ru.

Kristina Z. Derevtsova (Shainidze) — PhD, Senior Researcher, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9855-4519>. SPIN-code: 5397-7357. E-mail: derevtcova19@ya.ru.

Елена Андреевна Корнева — д-р мед. наук, академик РАМН, главный научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; профессор кафедры патофизиологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-4999-5913>. SPIN-код: 8777-2879. E-mail: korneva_helen@mail.ru.

Elena A. Korneva — Doctor of Medical Science, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Chief Senior Researcher of the Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Pathophysiology Department of the Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4999-5913>. SPIN-code: 8777-2879. E-mail: korneva_helen@mail.ru.

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Кристина Зурабовна Деревцова (Шаинидзе) / Kristina Z. Derevtsova (Shainidze)
E-mail: derevtcova19@ya.ru

УДК 612.438:57.083.3+581.192
<https://doi.org/10.17816/MAJ19357-70>

СКРИНИНГ ПАНЕЛИ ЛЕКТИНОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТАДИЙ АПОПТОЗА ТИМОЦИТОВ МЫШИ

М.К. Серебрякова¹, А.А. Доценко^{1,2}, И.В. Кудрявцев¹, А.В. Полевщиков¹

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

² СПбГУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург

Для цитирования: Серебрякова М.К., Доценко А.А., Кудрявцев И.В., Полевщиков А.В. Скрининг панели лектинов для оценки стадий апоптоза тимоцитов мыши // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 57–70. <https://doi.org/10.17816/MAJ19357-70>

Поступила: 19.07.2019

Одобрена: 12.08.2019

Принята: 29.08.2019

Цель исследования состояла в изучении взаимодействия лектинов с различными популяциями созревающих Т-лимфоцитов мыши, а также с тимоцитами на разных стадиях апоптоза.

Материалы и методы. Типирование тимоцитов 80 мышей линии СВА проведено методом проточной цитометрии. Оценивали также связывание лектинов с клетками в раннем и позднем апоптозе, индуцированном введением гидрокортизона.

Результаты. Установлена пригодность лектинов арахиса и виноградной улитки для дифференцирования зрелых и незрелых тимоцитов мыши. С живыми клетками связывались 11 лектинов, при переходе клеток в состояние раннего апоптоза тимоциты окрашивались 16 лектинами, при переходе в поздний апоптоз с клетками связывались 20 из 23 лектинов.

Заключение. Использование меченых лектинов для оценки стадий апоптоза тимоцитов мыши не имеет очевидных преимуществ по сравнению с другими методиками. Степень связывания всех лектинов с тимоцитами в апоптозе возрастает по мере снижения заряда на мембране и повышения ее проницаемости. Для типирования тимоцитов на ранних стадиях созревания возможно использование лектинов арахиса и виноградной улитки. Лектины подснежника и амариллиса не пригодны для дифференцирования тимоцитов по зрелости.

Ключевые слова: дифференцировка тимоцитов; лектины; ранний апоптоз; поздний апоптоз; проточная цитометрия.

LECTIN PANEL SCREENING FOR EVALUATING OF MURINE THYMOCYTES APOPTOSIS STAGES

M.K. Serebriakova¹, A.A. Dotsenko^{1,2}, I.V. Kudryavtsev¹, A.V. Polevshchikov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia

For citation: Serebriakova MK, Dotsenko AA, Kudryavtsev IV, Polevshchikov AV. Lectin panel screening for evaluating of murine thymocytes apoptosis stages. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):57-70. <https://doi.org/10.17816/MAJ19357-70>

Received: July 19, 2019

Revised: August 12, 2019

Accepted: August 29, 2019

The aim of the study was to investigate the interaction of lectins with various populations of maturing murine T-lymphocytes, as well as with thymocytes at different stages of apoptosis.

Materials and methods. Thymocyte typing of 80 CBA mice was performed by flow cytometry. The binding of lectins to cells in early and late apoptosis induced by the administration of hydrocortisone was also evaluated.

Results. The suitability of peanut and *Helix pomatia* lectins for differentiation of mature and immature mouse thymocytes has been established. 11 lectins bound to living cells, during the transition of cells to the state of early apoptosis, thymocytes were stained with 16 lectins, and upon transition to late apoptosis, 20 of 23 lectins bound to the cells.

Conclusion. The use of labeled lectins to assess the stage of murine thymocyte apoptosis does not have obvious advantages over existing methods. The degree of binding of all lectins to thymocytes in apoptosis increases as the charge on the membrane decreases and its permeability increases. For typing thymocytes in the early stages of maturation, peanut and *Helix pomatia* lectins can be used. Snowdrop and amaryllis lectins are not suitable for differentiation of thymocytes by maturity.

Keywords: thymocyte differentiation; lectins; early apoptosis; late apoptosis; flow cytometry.

Список сокращений

ГК — гидрокортизон; ЗФР — забуференный физиологический раствор; 7-AAD — 7-аминоактиномицин D; DN — double negative cells; DP — double positive cells; FITC — флуоресцеинизотиоцианат; FCS — эмбриональная телячья сыворотка (от англ. fetal calf serum); SP — single positive cells; TMRM — тетраметилродамин; TcR — T-клеточный рецептор (от англ. T-cell receptor)

апоптоза и их связывание там с новыми многочисленными лигандами. Такой механизм действия схож с механизмом окрашивания красителем 7AAD [54]. Последняя трактовка механизмов наблюдаемых эффектов косвенно подтверждается расширением круга лектинов, пригодных для оценки уровня апоптоза на его поздних сроках (см. табл. 6). Так, если динамике жизнеспособности «живых» клеток отражают 11 из 23 использованных лектинов (серые графы в таблице), то для оценки «раннего» апоптоза пригодны уже 16 лектинов, а для оценки «позднего» апоптоза — 20 из 23. Таким образом, связывание лектинов различной специфичности с тимоцитами, находящимися на поздних стадиях апоптоза, отражает происходящие с клеткой процессы.

Отдельного внимания заслуживает то, что отмеченный в ходе работы уровень апоптоза лимфоидных клеток тимуса значительно отличается от общепринятого значения и даже спустя 6 ч после введения глюкокортикоидов не достигает теоретических 96 %. Для интактных животных уровень общего (раннего и позднего) апоптоза в тимусе не превышает 6 % [14].

Анализируя полученные результаты и данные, представленные в литературе, можно говорить о перспективности использования лектинов различной углеводной специфичности для типирования различных популяций клеток тимуса. Особенно актуальным это может быть при переходе к сравнительному изучению процессов дифференцировки и созревания тимоцитов у животных разного систематического положения в отсутствие доступных коммерческих моноклональных антител.

Другим актуальным направлением применения лектинов является детекция разных стадий апоптоза. При этом весьма перспективным представляется использование лектинов, конъюгированных с различными флуорохромами, что позволяет одновременно оценивать наличие различных углеводных маркеров на поверхности клетки.

Выводы

1. Применение меченых лектинов для оценки стадии апоптоза тимоцитов мыши не имеет очевидных преимуществ по сравнению со стандартизированными синтетическими коммерческими препаратами. Степень связывания всех лектинов с тимоцитами в апоптозе возрастает по мере снижения заряда на мембране и повышения ее проницаемости.
2. Для типирования тимоцитов на ранних стадиях созревания возможно использова-

ние лектинов арахиса (PNA) и виноградной улитки (HPA). Лектины подснежника (GNA) и амариллиса (HNA) не пригодны для дифференцирования тимоцитов по зрелости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Godfrey DI, Kennedy J, Suda T, Zlotnik A. A developmental pathway involving four phenotypically and functionally distinct subsets of CD3⁺CD4⁺CD8⁻ triple-negative adult mouse thymocytes defined by CD44 and CD25 expression. *J Immunol.* 1993;150(10):4244-4252.
2. Lesley J, Schulte R, Trotter J, Hyman R. Qualitative and quantitative heterogeneity in Pgp-1 expression among murine thymocytes. *Cell Immunol.* 1988;112(1):40-54. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(88\)90274-2](https://doi.org/10.1016/0008-8749(88)90274-2).
3. Pearse M, Wu L, Egerton M, et al. A murine early thymocyte developmental sequence is marked by transient expression of the interleukin 2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(5):1614-1618. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.5.1614>.
4. Saint-Ruf C, Ungewiss K, Groettrup M, et al. Analysis and expression of a cloned pre-T cell receptor gene. *Science.* 1994;266(5188):1208-1212. <https://doi.org/10.1126/science.7973703>.
5. Sinclair C, Bains I, Yates AJ, Seddon B. Asymmetric thymocyte death underlies the CD4:CD8 T-cell ratio in the adaptive immune system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(31):E2905-2914. <https://doi.org/10.1073/pnas.1304859110>.
6. Sharon N, Lis H. Carbohydrates in cell recognition. *Sci Am.* 1993;268(1):82-89. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0193-82>.
7. Buzás EI, György B, Pásztői M, et al. Carbohydrate recognition systems in autoimmunity. *Autoimmunity.* 2006;39(8):691-704. <https://doi.org/10.1080/08916930601061470>.
8. Alvarez G, Lascurain R, Hernández-Cruz P, et al. Differential O-glycosylation in cortical and medullary thymocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760(8):1235-1240. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2006.03.024>.
9. Moody AM, Chui D, Reche PA, et al. Developmentally regulated glycosylation of the CD8α_h coreceptor stalk modulates ligand binding. *Cell.* 2001;107(4):501-512. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00577-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00577-3).
10. Palmer E. Negative selection-clearing out the bad apples from the T-cell repertoire. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(5):383-391. <https://doi.org/10.1038/nri1085>.
11. Egerton M, Scollay R, Shortman K. Kinetics of mature T-cell development in the thymus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(7):2579-2582. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.7.2579>.
12. Scollay RG, Butcher EC, Weissman IL. Thymus cell migration. Quantitative aspects of cellular traffic from the thymus to the periphery in mice. *Eur J Immunol.* 1980;10(3):210-218. <https://doi.org/10.1002/eji.1830100310>.
13. Мельникова В.И., Афанасьева М.А., Сапожников А.М., Захарова Л.А. Динамика апоптоза и пролиферации в ти-

- мусе и селезенке крыс в перинатальном онтогенезе // Онтогенез. – 2006. – Т. 37. – №. 4. – С. 286–291. [Melnikova VI, Afanasyeva MA, Zakharova LA, Sapozhnikov AM. Dynamics of apoptosis and proliferation in rat thymus and spleen during perinatal development (Ontogenesis). *Russian Journal of Developmental Biology*. 2006;37(4):237-241. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/s1062360406040059>.
14. Старская И.С., Кудрявцев И.В., Гусельникова В.В., и др. Уровень апоптоза Т-лимфоцитов, созревающих в интактном тимусе // Доклады Академии наук. – 2015. – Т. 462. – № 2. – С. 238–240. [Starskaya IS, Kudryatsev IV, Guselnikova VV, et al. Apoptosis level in developing T-cells in the thymus. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2015;462(1):163-165. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/s1607672915030060>.
 15. Surh CD, Sprent J. T-cell apoptosis detected *in situ* during positive and negative selection in the thymus. *Nature*. 1994;372(6501):100-103. <https://doi.org/10.1038/372100a0>.
 16. Buttgereit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids*. 2002;67(6):529-534. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(01\)00171-4](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(01)00171-4).
 17. Cohen JJ, Duke RC. Glucocorticoid activation of a calcium-dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *J Immunol*. 1984;132(1):38-42.
 18. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*. 1980;284(5756):555-556. <https://doi.org/10.1038/284555a0>.
 19. Screpanti I, Morrone S, Meco D, et al. Steroid sensitivity of thymocyte subpopulations during intrathymic differentiation. Effects of 17 beta-estradiol and dexamethasone on subsets expressing T-cell antigen receptor or IL-2 receptor. *J Immunol*. 1989;142(10):3378-3383.
 20. Wieggers GJ, Knoflach M, Buck G, et al. CD4⁺CD8⁺TCR^{low} thymocytes express low levels of glucocorticoid receptors while being sensitive to glucocorticoid-induced apoptosis. *Eur J Immunol*. 2001;31(8):2293-2301. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200108\)31:8%3C2293::aid-immu2293%3E3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200108)31:8%3C2293::aid-immu2293%3E3.0.co;2-i).
 21. King LB, Vacchio MS, Dixon K, et al. A targeted glucocorticoid receptor antisense transgene increases thymocyte apoptosis and alters thymocyte development. *Immunity*. 1995;3(5):647-656. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90135-3](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90135-3).
 22. Cima I, Corazza N, Dick B, et al. Intestinal epithelial cells synthesize glucocorticoids and regulate T-cell activation. *J Exp Med*. 2004;200(12):1635-1646. <https://doi.org/10.1084/jem.20031958>.
 23. Iwamori M, Iwamori Y. Changes in the glycolipid composition and characteristic activation of GM3 synthase in the thymus of mouse after administration of dexamethasone. *Glycoconj J*. 2005;22(3):119-126. <https://doi.org/10.1007/s10719-005-0363-9>.
 24. Vandamme V, Pierce A, Verbert A, Delannoy P. Transcriptional induction of beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase in rat fibroblast by dexamethasone. *Eur J Biochem*. 1993;211(1-2):135-140. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb19879.x>.
 25. Taniguchi A, Hasegawa Y, Higai K, Matsumoto K. Transcriptional regulation of human beta-galactoside alpha2, 6-sialyltransferase (hST6Gal I) gene during differentiation of the HL-60 cell line. *Glycobiology*. 2000;10(6):623-628. <https://doi.org/10.1093/glycob/10.6.623>.
 26. Wang XC, O'Hanlon TP, Lau JT. Regulation of beta-galactoside alpha 2,6-sialyltransferase gene expression by dexamethasone. *J Biol Chem*. 1989;264(3):1854-1859.
 27. Bies C, Lehr CM, Woodley JF. Lectin-mediated drug targeting: history and applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004;56(4):425-435. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.030>.
 28. Liener IE, Sharon N, Goldstein IJ. The lectins properties functions and applications in biology and medicine. Orlando: Academic Press, Inc; 1986.
 29. Wu AM, Lisowska E, Duk M, Yang Z. Lectins as tools in glycoconjugate research. *Glycoconj J*. 2009;26(8):899-913. <https://doi.org/10.1007/s10719-008-9119-7>.
 30. Dube DH, Bertozzi CR. Glycans in cancer and inflammation-potential for therapeutics and diagnostics. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(6):477-488. <https://doi.org/10.1038/nrd1751>.
 31. Mody R, Joshi S, Chaney W. Use of lectins as diagnostic and therapeutic tools for cancer. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1995;33(1):1-10. [https://doi.org/10.1016/1056-8719\(94\)00052-6](https://doi.org/10.1016/1056-8719(94)00052-6).
 32. Reisner Y, Sharon N. Cell fractionation by lectins. *Trends Biochem Sci*. 1980;5(2):29-31. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(80\)80090-9](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(80)80090-9).
 33. Irlé C, Pigué PF, Vassalli P. *In vitro* maturation of immature thymocytes into immunocompetent T-cells in the absence of direct thymic influence. *J Exp Med*. 1978;148(1):32-45. <https://doi.org/10.1084/jem.148.1.32>.
 34. London J, Berrih S, Bach JF. Peanut agglutinin. I. A new tool for studying T lymphocyte subpopulations. *J Immunol*. 1978;121(2):438-443.
 35. Reisner Y, Linker-Israeli M, Sharon N. Separation of mouse thymocytes into two subpopulations by the use of peanut agglutinin. *Cell Immunol*. 1976;25(1):129-134. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(76\)90103-9](https://doi.org/10.1016/0008-8749(76)90103-9).
 36. Raedler A, Raedler E, Becker WM, et al. Subcapsular thymic lymphoblasts expose receptors for soy bean lectin. *Immunology*. 1982;46(2):321-328.
 37. Alvarez G, Lascurain R, Pérez A, et al. Relevance of sialoglycoconjugates in murine thymocytes during maturation and selection in the thymus. *Immunol Invest*. 1999;28(1):9-18. <https://doi.org/10.3109/08820139909022719>.
 38. Baum LG, Derbin K, Perillo NL, et al. Characterization of terminal sialic acid linkages on human thymocytes. Correlation between lectin-binding phenotype and sialyltransferase expression. *J Biol Chem*. 1996;271(18):10793-10799. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10793>.
 39. Balcan E, Tuğlu I, Sahin M, Toparlak P. Cell surface glycosylation diversity of embryonic thymic tissues. *Acta Histochem*. 2008;110(1):14-25. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2007.07.003>.
 40. Balcan E, Gümüş A, Sahin M. The glycosylation status of murine [corrected] postnatal thymus: a study by histochemistry and lectin blotting. *J Mol Histol*. 2008;39(4):417-426. <https://doi.org/10.1007/s10735-008-9180-3>.

41. Fernandez JG, Sanchez AJ, Melcon C, et al. Development of the chick thymus microenvironment: a study by lectin histochemistry. *J Anat.* 1994;184(Pt 1):137-145.
42. Gheri G, Gheri Bryk S, Riccardi R, et al. The glycoconjugate sugar residues of the sessile and motile cells in the thymus of normal and cyclosporin-A-treated rats: lectin histochemistry. *Histol Histopathol.* 2002;17(1):9-19. <https://doi.org/10.14670/HH-17.9>.
43. Paessens LC, Garcia-Vallejo JJ, Fernandes RJ, van Kooyk Y. The glycosylation of thymic microenvironments. A microscopic study using plant lectins. *Immunol Lett.* 2007;110(1):65-73. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.03.005>.
44. Franz S, Frey B, Sheriff A, et al. Lectins detect changes of the glycosylation status of plasma membrane constituents during late apoptosis. *Cytometry A.* 2006;69(4):230-239. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20206>.
45. Heyder P, Gaipal US, Beyer TD, et al. Early detection of apoptosis by staining of acid-treated apoptotic cells with FITC-labeled lectin from *Narcissus pseudonarcissus*. *Cytometry A.* 2003;55(2):86-93. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.10078>.
46. Ehrenberg B, Montana V, Wei MD, et al. Membrane potential can be determined in individual cells from the nernstian distribution of cationic dyes. *Biophys J.* 1988;53(5):785-794. [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(88\)83158-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(88)83158-8).
47. Schmid I, Uittenbogaart CH, Giorgi JV. Sensitive method for measuring apoptosis and cell surface phenotype in human thymocytes by flow cytometry. *Cytometry.* 1994;15(1):12-20. <https://doi.org/10.1002/cyto.990150104>.
48. Bilyy RO, Antonyuk VO, Stoika RS. Cytochemical study of role of alpha-d-mannose- and beta-d-galactose-containing glycoproteins in apoptosis. *J Mol Histol.* 2004;35(8-9): 829-838. <https://doi.org/10.1007/s10735-004-1674-z>.
49. Jörns J, Mangold U, Neumann U, et al. Lectin histochemistry of the lymphoid organs of the chicken. *Anat Embryol (Berl).* 2003;207(1):85-94. <https://doi.org/10.1007/s00429-003-0331-8>.
50. Schumacher U, Brooks SA, Mester J. The lectin Helix pomatia agglutinin as a marker of metastases – clinical and experimental studies. *Anticancer Res.* 2005;25(3A):1829-1830.
51. Bast BJ, Zhou LJ, Freeman GJ, et al. The HB-6, CDw75, and CD76 differentiation antigens are unique cell-surface carbohydrate determinants generated by the beta-galactoside alpha 2,6-sialyltransferase. *J Cell Biol.* 1992;116(2):423-435. <https://doi.org/10.1083/jcb.116.2.423>.
52. Roth J, Taatjes DJ, Lucocq JM, et al. Demonstration of an extensive transubular network continuous with the Golgi apparatus stack that may function in glycosylation. *Cell.* 1985;43(1):287-295. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90034-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90034-0).
53. Morris RG, Hargreaves AD, Duvall E, Wyllie AH. Hormone-induced cell death. 2. Surface changes in thymocytes undergoing apoptosis. *Am J Pathol.* 1984;115(3):426-436.
54. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Зурочка А.В., Хайдуков С.В. Современные методы и подходы к изучению апоптоза в экспериментальной биологии // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 6. – С. 461–482. [Kudryavtsev IV, Golovkin AS, Zurochka AV, Khaidukov SV. Modern technologies and approaches to apoptosis studies in experimental biology. *Med Immunol.* 2012;14(6):461-482. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-6-461-482>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Мария Константиновна Серебрякова — научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>. SPIN-код: 3332-8732. E-mail: m-serebryakova@yandex.ru.

Анна Андреевна Доценко — соискатель отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», руководитель лаборатории клинической эмбриологии отделения вспомогательных репродуктивных технологий СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург. E-mail: annadotsenkoem@gmail.com.

Игорь Владимирович Кудрявцев — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>. SPIN-код: 4903-7636. E-mail: igorek1981@yandex.ru.

Александр Витальевич Полевщиков — д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-3342-178X>. SPIN-код: 9627-6694. E-mail: ALEXPOL512@yandex.ru.

Maria K. Serebriakova — Researcher, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>. SPIN-code: 3332-8732. E-mail: m-serebryakova@yandex.ru.

Anna A. Dotsenko — Applicant, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, Head of the Clinical Embryology Laboratory, Department of Assisted Reproductive Technologies, City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: annadotsenkoem@gmail.com.

Igor V. Kudryavtsev — PhD, Senior Researcher, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>. SPIN-code: 4903-7636. E-mail: igorek1981@yandex.ru.

Alexander V. Polevshchikov — PhD, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3342-178X>. SPIN-code: 9627-6694. E-mail: ALEXPOL512@yandex.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Александр Витальевич Полевщиков / Alexander V. Polevshchikov
E-mail: ALEXPOL512@yandex.ru

УДК 616.612-002, 616.61-008.6, 616.61-002.16, 616-091.8, 616-092.9
<https://doi.org/10.17816/MAJ19371-82>

АПРОБАЦИЯ МЕТОДА ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОГО РАЗДЕЛЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕКОТОРЫХ БЕЛКОВ МОЧИ У КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

К.В. Сивак¹, Я.А. Забродская^{1,2,3}, О.А. Добровольская¹

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

² ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина;

³ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург

Для цитирования: Сивак К.В., Забродская Я.А., Добровольская О.А. Аprobация метода электрофоретического разделения и идентификации некоторых белков мочи у крыс при токсической нефропатии // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 71–82. <https://doi.org/10.17816/MAJ19371-82>

Поступила: 31.07.2019

Одобрена: 16.08.2019

Принята: 29.08.2019

Цель исследования. Целью настоящей работы была аprobация метода определения некоторых белковых маркеров в моче крыс методом электрофоретического разделения с последующей масс-спектрометрической идентификацией для раннего выявления нефротоксичности. В задачи исследования входили оценка воспроизводимости метода разделения белков, сравнение белковых профилей мочи в норме и при введении гентамицина сульфата, а также биохимическое и морфологическое исследование биоптатов почек.

Материалы и методы. Гентамицина сульфат вводили крысам обоего пола внутримышечно в дозе 60 мг/кг в течение 5 дней. Суточную мочу собирали в день 0, на 3, 7 и 14-е сутки от начала введения гентамицина сульфата в обменных клетках. Измеряли концентрации общего белка и креатинина в пробах мочи, уровень липидов в гомогенатах почек. Электрофоретическое разделение белков мочи проводили в Mini-PROTEAN Tetra Vertical Electrophoresis. Гели окрашивали, а окрашенные зоны полиакриламидного геля вырезали и выполняли ферментативный гидролиз белков. Спектры триптических пептидов регистрировали на MALDI-TOF/TOF-масс-спектрометре ultrafleXtreme (Bruker, Германия). Белки идентифицировали в программе Biotools при обращении к базе данных Mascot (matrixscience.com).

Результаты. Оценка воспроизводимости результатов электрофоретического разделения белков мочи крыс показала приемлемую величину коэффициента вариации (в среднем 8,03 %) и погрешности анализа ($\Delta_{\text{анализа}} = 14,53\%$). Было обнаружено, что в норме у крыс-самцов в моче доминирует предшественник альфа-2-уроглобулина, у самок преобладают легкие цепи иммуноглобулина G. На фоне введения гентамицина сульфата в моче у крыс обоих полов появляются лейкоциты в патологических концентрациях; у самцов протеомный профиль характеризуется сильной внутривидовой дисперсией, в том числе за счет спермальной контаминации; у самок наблюдаются хорошо идентифицируемые зоны альбумина, альфа-1-антитрипсина, аминокептидазы M, бета-2-микроглобулина, трансферрина. При биохимическом исследовании гомогенатов почек выявлено увеличение уровня общего холестерина (самцы) и триацилглицеридов (самки). Патоморфологические изменения были схожими у самцов и самок крыс в виде жировой дистрофии нефротелия проксимальных канальцев и лейкоцитарной инфильтрации интерстиция и подтверждали изменения в спектре белков мочи.

Заключение. На основании данных исследования было установлено, что технология электрофоретического разделения белков в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующей MALDI-масс-спектрометрической идентификацией и денситометрическим определением доли белковых фракций применима для выявления нефротоксичности. Из-за половых различий в белковом спектре предпочтительно исследовать мочу крыс-самок.

Ключевые слова: крысы; нефротоксичность; гентамицин; моча; электрофорез; масс-спектрометрия; PAGE-MALDI-TOF/TOF-идентификация; протеинурия.

APPROVAL OF THE METHOD OF ELECTROPHORETIC SEPARATION AND IDENTIFICATION OF SOME URINE PROTEINS IN RATS WITH TOXIC NEPHROPATHY

K.V. Sivak¹, Ya.A. Zabrodskaya^{1,2,3}, O.A. Dobrovol'skaya¹

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC "Kurchatov Institute", Saint Petersburg, Russia;

³ Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sivak KV, Zabrodskaya YaA, Dobrovol'skaya OA. Approval of the method of electrophoretic separation and identification of some urine proteins in rats with toxic nephropathy. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):71-82. <https://doi.org/10.17816/MAJ19371-82>

Received: July 31, 2019

Revised: August 16, 2019

Accepted: August 29, 2019

Список сокращений

ГС — гентамицина сульфат; ПААГ — полиакриламидный гель; MALDI-TOF/TOF — матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией.

The aim of the article. The aim was to test the method for determining certain protein markers in rat urine by electrophoretic separation followed by mass spectrometric identification for early diagnostic of nephrotoxicity. The objectives of the study included assessing the reproducibility of the protein separation method, comparing rats urine protein profiles normal and after gentamicin sulfate administration, as well as a biochemical and morphological study of kidney biopsy specimens.

Materials and methods. Gentamicin sulfate (GS) was administered intramuscularly to rats of both sexes at a dose of 60 mg/kg b.w. for consequence 5 days. Daily urine was collected in the background, on the 3rd, 7th and 14th day from the start of the administration of GS in the metabolic cages. We measured the concentrations of total protein and creatinine in urine samples, the level of lipids in the homogenates of the kidneys. Electrophoretic separation of urine proteins was performed in the Mini-PROTEAN Tetra Vertical Electrophoresis. The gels were stained, and the stained zones were excised and enzymatic hydrolysis of the proteins was performed. Spectra of tryptic peptides were recorded on an ultrafleXtreme MALDI-TOF/TOF mass spectrometer (Bruker, Germany). Proteins were identified in the Biotools program by accessing the Mascot database (matrixscience.com).

Results. Assessment of reproducibility of the results of electrophoretic separation of rat urine proteins showed an acceptable value of the coefficient of variation (on average 8.03%) and the error of analysis ($\Delta_{\text{analysis}} = 14.53\%$). It that normally in rats of males the alpha-2-uroglobulin precursor dominates in urine and in females immunoglobulin G light chains dominate was show. Against the background of the administration of GS, leukocytes in pathological concentrations appear in the urine in rats of both sexes; in males, the proteomic profile has a strong intraspecific dispersion, including due to sperm contamination; in females, well identified zones of albumin, alpha-1-antitrypsin, aminopeptidase M, beta-2-microglobulin, and transferrin was appear. A biochemical study of kidney homogenates an increase in total cholesterol (males) and triacylglycerides (females) revealed. Pathomorphological changes were similar in male and female rats in the form of fatty degeneration of the proximal tubule nephrothelium and leukocyte infiltration of interstitium and confirmed changes in the spectrum of urine proteins.

Conclusion. Based on the analysis of the experimental results it was found that the use of the technology of electrophoretic separation of proteins in PAGE under denaturing conditions followed by MALDI mass spectrometric identification (PAGE-MALDI-TOF/TOF) and densitometric determination of the percentage of protein fractions is applicable for the detection of nephrotoxicity. Due to gender differences in the protein spectrum it is preferable to examine the urine of female rats. Pathomorphological changes did not have gender differences.

Keywords: rats; nephrotoxicity; gentamicin; urine; PAGE-MALDI-TOF/TOF; proteinuria.

Введение

Ранняя диагностика поражения почек представляет собой одну из важных задач токсикологии. Нефротоксичность химических веществ и лекарственных препаратов проявляется в способности вызывать структурные и функциональные нарушения почек. Фуросемид, ванкомицин и гентамицин являются наиболее часто назначаемыми нефротоксичными препаратами пациентам, находящимся в критическом состоянии в результате развития острого повреждения почек [1]. Нефротоксичность аминогликозидных антибиотиков, в особенности неомицина и гентамицина, проявляется повреждением различных структур нефрона почек [2]. Передозировка аминогликозидами, оказывающими мембранотоксическое действие в митохондриях и лизосомах нефротелиоцитов, приводит к накоплению ламеллярных включений внутри лизосом, а затем разрушению клеток почечных канальцев. Нефротоксичные вещества или лекарственные препараты повреждают клетки почек, такая ситуация может разрешиться восстановлением их целостности, гибелью или апоптозом. Молекулярными «свидетелями» токсического воздействия могут быть некоторые белки, попадающие в мочу. Недавнее изучение пептидома мочи человека позволило идентифицировать 561 плазменный и 1461 мочевой эндогенный пептид. Только 90 пептидов были обнаружены как в моче, так и в плазме. При этом при сравнении этих общих пепти-

дов не выявлено значимой корреляции между плазменными и мочевыми пептидами, за исключением фрагментов коллагена в моче из-за потенциального селективного исключения этих RGD-пептидов из канальцевой реабсорбции. Большинство же плазменных пептидов не обнаружено в моче из-за их канальцевой реабсорбции [3]. Однако большая часть других мочевых пептидов на самом деле имеет истинно почечное происхождение и может быть использована в качестве биомаркеров нефротоксичности.

Целью настоящей работы была апробация методического подхода определения некоторых белковых маркеров в моче крыс методом электрофоретического разделения с последующей масс-спектрометрической идентификацией как метода ранней диагностики токсической нефропатии. В задачи исследования входили: оценка воспроизводимости метода разделения белков, сравнение белковых профилей мочи в норме и при введении крысам гентамицина сульфата (ГС), определение динамики содержания некоторых белков в моче крыс, а также проведение биохимического и морфологического исследования почек.

Материалы и методы исследования

Эксперименты на животных выполняли в соответствии с требованиями этического обращения с лабораторными животными [4]

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено протоколом этического комитета № НИР-102-НТ/16 (22.11.2016) отдела доклинических исследований в ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, et al. Identifying high-risk medications associated with acute kidney injury in critically ill patients: a pharmacoepidemiologic evaluation. *Paediatr Drugs*. 2017;19(1):59-67. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0205-1>.
- Сивак К.В. Механизмы нефропатологии токсического генеза // Патогенез. — 2019. — Т. 17. — № 2. — С. 16–29. [Sivak KV. Mechanisms of toxic nephropathology. *Pathogenesis*. 2019;17(2):16-29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.02.16-29>.
- Magalhães P, Pontillo C, Pejčinovski M, et al. Comparison of urine and plasma peptidome indicates selectivity in renal peptide handling. *Proteomics Clin Appl*. 2018;12(5):e1700163. <https://doi.org/10.1002/prca.201700163>.
- Rus-LASA. Директива Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. — СПб., 2012. — 48 с. [Rus-LASA. Directive of the European parliament and of the Council of the European Union 2010/63/EU for the protection of animals used for scientific purposes. Saint Petersburg; 2012. 48 p. (In Russ.)]
- Kimura J, Ichii O, Otsuka S, et al. Quantitative and qualitative urinary cellular patterns correlate with progression of murine glomerulonephritis. *PLoS One*. 2011;6(1):e16472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016472>.
- Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970;227(5259):680-685. <https://doi.org/10.1038/227680a0>.
- Antimonova OI, Lebedev DV, Zabrodskaya YA, et al. Changing times: fluorescence-lifetime analysis of amyloidogenic SF-IAPP fusion protein. *J Struct Biol*. 2019;205(1):78-83. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2018.11.006>.
- Стандартные технологические процедуры при проведении патологоанатомических исследований: клинические рекомендации RPS1.1. 2016 / П.Г. Мальков, Г.А. Франк, М.А. Пальцев; Российское общество патологоанатомов. — М.: Практическая медицина, 2017. — 135 с. [Standartnyye tekhnologicheskiye protsedury pri provedenii patologoanatomicheskikh issledovaniy: klinicheskiye rekomendatsii RPS1.1. 2016. P.G. Malkov, G.A. Frank, M.A. Pal'tsev. Russian Society of Pathologists. Moscow: Practical medicine; 2017. 135 p. (In Russ.)]
- Lehman-McKeeman LD, Caudill D. Biochemical basis for mouse resistance to hyaline droplet nephropathy: lack of relevance of the alpha 2u-globulin protein superfamily in this male rat-specific syndrome. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1992;112(2):214-221. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(92\)90190-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(92)90190-4).
- Lehman-McKeeman LD, Caudill D. d-Limonene induced hyaline droplet nephropathy in alpha 2u-globulin transgenic mice. *Fundam Appl Toxicol*. 1994;23(4):562-568. <https://doi.org/10.1006/faat.1994.1141>.
- Ланда С.Б., Аль-Шукри С.Х., Горбачев М.И., и др. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма – Хорсфалла при уролитиазе // Клиническая лабораторная диагностика. — 2016. — Т. 61. — № 6. — С. 335–341. [Landa SB, Al-Shukri SH, Gorbachev MI, et al. The pathochemical characteristics of oligomeric forms of Tamm-Horsfall protein under urolithiasis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(6):335-341. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-6-335-341>.
- Saunders DA, Begg EJ, Kirkpatrick CM, et al. Measurement of total phospholipids in urine of patients treated with gentamicin. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(4):435-440. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.00568.x>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Константин Владимирович Сивак — канд. биол. наук, заведующий отделом доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>. E-mail: kvsivak@gmail.com.

Яна Александровна Забродская — канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник отдела молекулярной биологии вирусов ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2012-9461>. E-mail: zabryaka@yandex.ru.

Konstantin V. Sivak — PhD in Biology, Head of the Department of Preclinical Trials of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>. E-mail: kvsivak@gmail.com.

Yana A. Zabrodskaya — PhD in Physic, Researcher of the Department of Molecular Biology of Viruses, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Russian Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2012-9461>. E-mail: zabryaka@yandex.ru.

Ольга Андреевна Добровольская — научный сотрудник лаборатории генной инженерии и экспрессии рекомбинантных белков ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-0857-4733>. E-mail: dobrovolskaya.od@gmail.com.

Olga A. Dobrovolskaya — Researcher of the Laboratory of Genetic Engineering and Recombinant Protein Expression, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0857-4733>. E-mail: dobrovolskaya.od@gmail.com.

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Константин Владимирович Сивак / Konstantin V. Sivak
E-mail: kvsivak@gmail.com

УДК 616.831:616.98:578.828НIV
<https://doi.org/10.17816/MAJ19383-95>

ПОРАЖЕНИЯ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Т.Н. Трофимова^{1,2,3}, В.В. Рассохин^{1,3,4}, О.Н. Леонова¹, А.С. Шеломов¹, А.А. Яковлев⁵, О.В. Азовцева⁶,
Е.Г. Бакулина², Н.А. Беляков^{1,3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург;

² ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург;

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

⁴ ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург;

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

⁶ ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород

Для цитирования: Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Леонова О.Н., и др. Поражения структур головного мозга при ВИЧ-инфекции // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 83–95. <https://doi.org/10.17816/MAJ19383-95>

Поступила: 05.06.2019

Одобрена: 12.08.2019

Принята: 29.08.2019

Особенность эпидемии ВИЧ-инфекции в настоящее время заключается в большом количестве коморбидных и тяжелых форм заболевания с частым вовлечением в патологический процесс головного мозга. Поражения головного мозга могут быть первичными, вызванными самим вирусом иммунодефицита человека, и вторичными, обусловленными развитием оппортунистических и вторичных заболеваний и новообразований. Правильная и своевременная расшифровка природы поражения головного мозга необходима для выбора тактики лечения и, как следствие, снижения летальности.

Цель — изучить радиологические проявления поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции в условиях ургентного и планового поступления больных в специализированные стационары.

Материалы и методы исследования. В работе исследованы клинические и радиологические проявления поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных, поступающих в различные лечебные учреждения с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Лучевое обследование головного мозга проводили взрослым ВИЧ-инфицированным пациентам ($n = 410$) при помощи магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. Окончательный диагноз определяли с учетом клинических, лабораторных, радиологических исследований по Международной классификации болезней 10-го пересмотра в соответствии с отечественными требованиями формулирования коморбидного диагноза.

Заключение. Для правильной расшифровки природы поражения головного мозга необходимо использовать комплексные исследования, в том числе клиничко-лабораторные и лучевые методы. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием является методом выбора при обследовании головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Структура поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных имела различную природу: в 54,4 % случаев обнаружены признаки оппортунистических и вторичных заболеваний, в 24,9 % — признаки ВИЧ-энцефалопатии, в 13,2 % — признаки неспецифических изменений мелких сосудов головного мозга, указывающие на преждевременное старение или аномалию развития; в 7,56 % признаки вовлечения головного мозга в патологический процесс не выявлены.

Структура оппортунистических и вторичных заболеваний была представлена токсоплазмозом головного мозга (18,3 %), герпесвирусными поражениями (12,2 %), прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (10,24 %), нейроинфекцией неуточненной этиологии (12,2 %), криптококкозом (4,39 %), туберкулезом (2,44 %), лимфомой головного мозга (2,44 %), МАК-инфекцией (0,24 %).

Поражение головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных во многом характеризуется синхронностью (микст-инфекция в 8,52 %) и мультифакторностью поражения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; головной мозг; магнитно-резонансная томография; ВИЧ-энцефалит; оппортунистические инфекции.

Список сокращений

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ВПГ 1, 2 — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов; ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр; МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЦМВ — цитомегаловирус.

LESIONS OF BRAIN STRUCTURES IN HIV INFECTION

T.N. Trofimova^{1,2,3}, V.V. Rassokhin^{1,3,4}, O.N. Leonova¹, A.S. Shelomov¹, A.A. Yakovlev⁵, O.V. Azovtzeva⁶, E.G. Bakulina², N.A. Belyakov^{1,3,4}

¹ First Saint Petersburg State Medical University Academician I.P. Pavlova, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva RAS, Saint Petersburg, Russia;

³ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁶ Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia

For citation: Trofimova TN, Rassokhin VV, Leonova ON, et al. Lesions of brain structures in HIV infection. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):83-95. <https://doi.org/10.17816/MAJ19383-95>

Received: June 5, 2019

Revised: August 12, 2019

Accepted: August 29, 2019

A feature of the HIV epidemic is currently a large number of comorbid and severe forms of the disease, with frequent involvement in the pathological process of the brain. Brain lesions can be primary, caused by the human immunodeficiency virus itself and secondary, due to the development of opportunistic and secondary diseases and tumors. Correct and timely deciphering of the nature of brain damage is necessary for the choice of treatment tactics and as a consequence of reducing mortality.

Objective. To study the radiological manifestations of brain damage in HIV infection in urgent and planned admission of patients to specialized hospitals.

Materials and methods of research. In the work, studies were conducted to study the clinical and radiological manifestations of brain damage in HIV-infected patients admitted to various medical institutions with a diagnosis of HIV infection. Radiation examination of the brain was performed in adult HIV-infected patients ($n = 410$) using magnetic resonance imaging with intravenous contrast. The final diagnosis was made taking into account clinical, laboratory, radiological studies on the classification of ICD-10 in accordance with the domestic requirements of the formulation of comorbid diagnosis.

Conclusion. To correctly decipher the nature of brain damage, it is necessary to use comprehensive studies including clinical, laboratory and radiation examination methods. Magnetic resonance imaging with intravenous contrast is the method of choice in the examination of the brain in HIV-infected patients.

The structure of brain damage in HIV-infected patients had a different nature: in 54.4% there were signs of the presence of opportunistic and secondary diseases; in 24.9% — signs of HIV encephalopathy; in 13.2% — signs of nonspecific changes in small vessels of the brain, indicating premature aging or abnormal development; in 7.56% signs of involvement of the brain in the pathological process were not detected.

Structure and opportunistic secondary diseases were presented: toxoplasmosis of the brain — 18.3%; herpes lesions — 12.2%; chief of 10.24%; neuroinfection unspecified etiology is 12.2%; cryptococcosis — 4.39%; TB is 2.44%; lymphoma of the brain is 2.44%; MAC infection is 0.24%.

Brain damage in HIV-infected patients is largely characterized by synchronicity (mixed infection in 8.52 %) and multifactorial lesions.

Keywords: HIV infection; brain; magnetic resonance imaging; HIV encephalitis; opportunistic infections.

Введение

С начала эпидемии в мире заразились ВИЧ-инфекцией 77,3 (59,9–100) млн человек [1], в России — свыше 1,2 млн человек, в основном молодого возраста [2]. Предполагают, что истинное число пораженных этой инфекцией существенно больше. Особенность эпидемии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) в настоящее время заключается в большом количестве коморбидных и тяжелых форм заболевания [2–7], с частым вовлечением в патологический процесс головного мозга [8–10]. Вирус поражает клетки микроглии, астроциты и олигодендроциты, далее страдают нейроны, что проявляется нейрокогнитивными нарушениями у пациентов [11]. ВИЧ распространяется через гематоэнцефалический барьер с клетками крови (макрофаги, лимфоциты), а также посредством

иных механизмов через клеточные мембраны [5, 12–17].

Поражения головного мозга могут быть первичными — вызваны самим вирусом иммунодефицита человека [2], сопровождаться менингитом, энцефалопатией, сосудистой миелопатией и другими синдромальными проявлениями [8, 9]. Вторичные изменения обусловлены развитием оппортунистических и вторичных заболеваний, новообразований [12] и сосудистых поражений [2, 3, 12]. Следует отметить, что среди ВИЧ-обусловленных и вторичных органических поражений неврологические и психические изменения начинают лидировать и обуславливают раннюю инвалидизацию и летальные исходы [2–5].

Для выбора правильной тактики лечения и, как следствие, снижения летальности необходима адекватная и своевременная расшиф-

Выводы

Для правильной расшифровки природы поражения головного мозга необходимо проводить комплексное исследование ВИЧ-инфицированных пациентов, включающее клинико-лабораторные и лучевые методы. МРТ с внутривенным контрастированием является методом выбора при обследовании головного мозга у таких пациентов.

Структура поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных имела различную природу: в 54,4 % наблюдались признаки оппортунистических и вторичных заболеваний, в 24,9 % — признаки ВИЧ-энцефалопатии, в 13,2 % — признаки неспецифических изменений мелких сосудов головного мозга, указывающие на преждевременное старение или аномалию развития. Только у 7,56 % пациентов отсутствовали признаки вовлечения головного мозга в патологический процесс.

Оппортунистические и вторичные заболевания были представлены токсоплазмозом головного мозга — 18,3 %, герпесвирусными поражениями — 12,2 %, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией — 10,2 %, нейроинфекцией неуточненной этиологии — 12,2 %, криптококкозом — 4,4 %, туберкулезом — 2,4 %, лимфомой головного мозга — 2,4 %, МАК-инфекцией — 0,2 %.

Поражение головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных во многом характеризуется синхронностью (микст-инфекция в 8,52 %) и мультифакторностью поражения.

Представленные в статье данные свидетельствуют, что этиология поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных может быть различной. Нередко поражение головного мозга протекает в виде микст-инфекции, что во многом утяжеляет состояние больного и повышает риск летального исхода.

Дополнительная информация

Соблюдение этических норм. Исследование одобрено комиссией по этике ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН (протокол № 2 от 25.02.2016).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. ЮНЭЙДС. Информационный бюллетень — Глобальная статистика по ВИЧ за 2018 год [интернет]. [UNAIDS. Fact sheet — Global HIV statistics 2018 [Internet]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. Ссылка активна на 18.05.2019.
2. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть I. Основные проблемы. Гл. 3. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. — 184 с. [Trofimova TN, Belyakov NA, Rassokhin VV. Komorbidnyye sostoyaniya pri VICH-infektsii. Part I. Osnovnyye problemy. Ch. 3. Saint Petersburg: Baltic medical education center; 2018. 184 p. (In Russ.)]
3. Беляков Н.А., Рассохин В.В. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II. Вторичные и сопутствующие инфекции. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. — 251 с. [Belyakov NA, Rassokhin VV. Komorbidnyye sostoyaniya pri VICH-infektsii. Part II. Vtorichnyye i soputstvuyushchiye infektsii. Saint Petersburg: Baltic medical education center; 2019. 251 p. (In Russ.)]
4. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С. 9–25. [Belyakov NA, Rassokhin VV, Trofimova TN, et al. Advanced and comorbid HIV cases in Russia. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2016;8(3):9-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25>.
5. Рассохин В.В., Бобрешова А.С. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Эпидемиология, клиника и современные стратегии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9. — № 4. — С. 106–110. [Rassokhin VV, Bobreshova AS. HIV infection and immunosuppressive conditions. Epidemiology and modern strategies advanced and comorbid forms of HIV infection. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2017;9(4):106-110. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-106-110>.
6. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9. — № 1. — С. 55–64. [Leonova ON, Stepanova EV, Belyakov NA. Severe comorbid conditions in patients with HIV infection: analysis of adverse outcomes. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2017;9(1):55-64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64>.
7. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания: тематический архив Балтийского медицинского образовательного центра по материалам журналов «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», «Лучевая диагностика и терапия», «Медицинский академический журнал». Серия «Медицинский тематический архив». Вып. 8 / под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. — 367 с. [VICH-infektsiya, vtorichnyye i soputstvuyushchiye zabolovaniya: tematicheskii arkhiv Baltiyskogo meditsinskogo obrazovatel'nogo tsentra po materialam zhurnalov "VICH-infektsiya i immunosuppressii", "Luchevaya diagnostika i terapiya", "Meditsinskiy akademicheskii zhurnal". Seriya "Meditsinskiy tematicheskii arkhiv". Issue 8. Ed. by N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, E.V. Stepanova. Saint Petersburg: Baltic medical education center; 2014. 367 p. (In Russ.)]

8. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., и др. Клиническая и радиологическая характеристики поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 43–54. [Shelomov AS, Stepanova EV, Leonova ON, et al. Clinical and radiological characteristics of the lesions of the Central nervous system in patients with HIV infection. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2017;9(1):43-54. (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-43-54>.
9. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8. – № 3. – С. 107–115. [Shelomov AS, Stepanova EV, Leonova ON, Smirnova NL. Opportunistic diseases as causes of Central nervous system damage in patients with HIV. *Jurnal infektologii*. 2016;8(3):107-115. (In Russ.)]
10. Перегудова А.Б., Ермак Т.Н., Шахгильдян В.И., и др. Церебральный токсоплазмоз в структуре поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1. – С. 26–30. [Peregudova AB, Ermak TN, Shakhgildyan VI, et al. Cerebral toxoplasmosis in the pattern of central nervous system lesion in HIV-infected patients. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;(1):26-30. (In Russ.)]
11. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013;39(4):633-645. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.001>.
12. Нейронауки и ВИЧ-инфекция: тематический архив Балтийского медицинского образовательного центра по материалам журналов «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», «Лучевая диагностика и терапия», «Медицинский академический журнал». Серия «Медицинский тематический архив». Вып. 5 / под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. – 306 с. [Neyronauki i VICH-infektsiya: tematicheskii arkhiv Baltiyskogo meditsinskogo obrazovatel'nogo tsentra po materialam zhurnalov "VICH-infektsiya i immunosupressii", "Luhevaya diagnostika i terapiya", "Meditsinskiy akademicheskii zhurnal". Seriya "Meditsinskiy tematicheskii arkhiv". Issue 5. Ed. by N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, E.V. Stepanova. Saint Petersburg: Baltic medical education center; 2013. 306 p. (In Russ.)]
13. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Радиология и ВИЧ-инфекция. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017. – 352 с. [Trofimova TN, Belyakov NA, Rassokhin VV. Radiologiya i VICH-infektsiya. Saint Petersburg: Baltic medical education center; 2017. 352 p. (In Russ.)]
14. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Степанова Е.В., и др. ВИЧ-инфекция: алгоритм формирования развернутого клинического диагноза // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 7–24. [Belyakov NA, Rassokhin VV, Stepanova EV, et al. HIV infection: algorithm of formation of the developed clinical diagnosis. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2018;10(1):7-24. (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-7-24>.
15. Narvid J, Rehani B, Talbott JF. Diagnostic performance of brain MRI in immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Neuroimaging*. 2016;26(3):303-308. <https://doi.org/10.1111/jon.12291>.
16. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Кабанова В.И. Цитомегаловирусная инфекция у больных с ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5. – № 2. – С. 66–73. [Stepanova EV, Leonova ON, Kabanova VI. Cytomegaloviral infection in HIV patients. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2013;5(2):66-73. (In Russ.)]
17. Гайсина А.В., Магонов Е.П., Громова Е.А., и др. Патологические механизмы ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – № 2. – С. 6–21. [Gaysina AV, Magonov EP, Gromova EA, et al. Pathological mechanisms of HIV-associated neurocognitive frustration. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2016;(2):6-21. (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2016-2-6-21>.
18. Цинзерлинг В.А. Поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 40–45. [Tsinkerling VA. CNS lesions upon HIV infection. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2014;6(1):40-45. (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2014-6-1-40-45>.
19. Гурская О.Е., Трофимова А.В., Рассохин В.В., и др. Особенности изменений функционального состояния головного мозга при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4. – № 1. – С. 82–87. [Gurskaya OE, Trofimova AV, Rassokhin VV, et al. Features of changes of functional state of the brain in HIV-associated encephalopathy. *HIV infection and immunosuppressive disorders*. 2012;4(1):82-87. (In Russ.)]

Сведения об авторах / Information about the authors

Татьяна Николаевна Трофимова — д-р мед. наук, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук; ведущий научный сотрудник отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4537-042X>. SPIN-код: 9733-2755.

Tatyana N. Trofimova — Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Radiology and Radiology of First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia, Chief Researcher of the Institute of Human Brain. N.P. Bekhtereva of the Russian Academy of Sciences; V.N.S. of the Department of Ecological Physiology of the Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4537-042X>. SPIN-code: 9733-2755.

Вадим Владимирович Рассохин — д-р мед. наук, профессор кафедры социально значимых инфекций ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1159-0101>. SPIN-код: 3390-9457. E-mail: ras-doc@mail.ru.

Ольга Николаевна Леонова — канд. мед. наук, доцент кафедры социально значимых инфекций ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-4661-5591>. SPIN-код: 8842-3610.

Алексей Сергеевич Шеломов — ассистент кафедры социально значимых инфекций ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0019-6536>. SPIN-код: 2495-5601. E-mail: shelomov_rambov@mail.ru.

Алексей Авенирович Яковлев — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. SPIN-код: 1660-1087.

Ольга Владимировна Азовцева — канд. мед. наук, доцент ФБГОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород. <https://orcid.org/0000-0002-5548-7819>. SPIN-код: 5724-9916. E-mail: olga-azovtseva@mail.ru.

Екатерина Геннадьевна Бакулина — аспирант ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук по специальности «Лучевая диагностика. Лучевая терапия», Санкт-Петербург. E-mail: bakulina26region@gmail.com.

Николай Алексеевич Беляков — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой социально значимых инфекций ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-2006-2255>. SPIN-код: 5974-2630.

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Ольга Владимировна Азовцева / Olga V. Azovtseva
E-mail: olga-azovtseva@mail.ru

Vadim V. Rassokhin — Doctor of Medical Science, Professor, Department of Socially Significant Infections of the First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov Ministry of Health of Russia; leading researcher, Saint Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur of Rospotrebnadzor; Head of the Laboratory of Chronic Viral Infections of the Department of Environmental Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1159-0101>. SPIN-code: 3390-9457. E-mail: ras-doc@mail.ru.

Olga N. Leonova — PhD, Associate Professor of the of the Department of Socially Significant Infections of the First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov Ministry of Health of Russia, Russia, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4661-5591>. SPIN-code: 8842-3610.

Alexey S. Shelomov — Assistant of the Department of Socially Significant Infections of the First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0019-6536>. SPIN-code: 2495-5601. E-mail: shelomov_rambov@mail.ru.

Aleksey A. Yakovlev — Doctor of Medical Science, Professor of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenerology Department of the Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 1660-1087.

Olga V. Azovtseva — PhD, Associate Professor of the of the Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Velikiy Novgorod, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5548-7819>. SPIN-code: 5724-9916. E-mail: olga-azovtseva@mail.ru.

Ekaterina G. Bakulina — Post-Graduate Student of the Institute of Human Brain. N.P. Bekhtereva of the Russian Academy of Sciences, Radiation diagnostics. Radiation therapy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bakulina26region@gmail.com.

Nikolay A. Belyakov — Doctor of Medical Science, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Socially Significant Infections of the First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov Ministry of Health of Russia; Chief Researcher, Institute of Experimental Medicine; Head of North-West District Centre for the Prevention and Control of Saint Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur of Rospotrebnadzor, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2006-2255>. SPIN-code: 5974-2630.

УДК 612 (092) Павлов

<https://doi.org/10.17816/MAJ19397-105>

ЖИЗНЬ И «НАУЧНЫЙ МЕТОД» АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА (к 170-летию со дня рождения)

Т.Ш. Моргошия

ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург

Для цитирования: Моргошия Т.Ш. Жизнь и «научный метод» академика И.П. Павлова (к 170-летию со дня рождения) // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 97–105. <https://doi.org/10.17816/MAJ19397-105>

Поступила: 11.07.2019

Одобрена: 05.08.2019

Принята: 29.08.2019

Представлены основные годы жизни и научного творчества И.П. Павлова. Освещены малоизвестные факты из жизни ученого. Отмечено, что созданное И.П. Павловым учение о высшей нервной деятельности — одно из величайших достижений современного естествознания. В его лице с удивительной гармонией сочетались выдающиеся свойства и черты исключительно богатой человеческой природы, подобную которой вряд ли можно найти среди других творцов экспериментальных наук. Открытые им законы относятся к явлениям психической жизни животных и человека, в поисках объяснений которых терпели жестокую неудачу многие исследователи. Труды Павлова по физиологии пищеварения были удостоены международной Нобелевской премии еще в 1904 г. В результате многолетнего напряженного труда И.П. Павлов стал творцом обширной отрасли знания. Истоки классических исследований ученого по физиологии пищеварения относятся еще к студенческим годам. С первых же шагов в науке он уловил главнейшую нить взаимосвязей систем организма и независимо от объекта наблюдений, по существу, изучал деятельность нервной системы. Отмечено, что в «научном методе Павлова» воплощены основные черты его мировоззрения, его взгляды на целостность организма и единство организма с окружающей средой, которые роднят его с выдающимися представителями передовой материалистической биологии и философии XIX и первой половины XX в., в первую очередь с Дарвином, Сеченовым, Тимирязевым. Подчеркнуто, что «научный метод Павлова» в новом периоде его творческой работы — в процессе исследования физиологии высшей нервной деятельности — непрерывно совершенствовался, в нем все более четко проявлялось значение его составных частей — аналитического и синтетического подхода при исследовании сложных функций организма. Таким образом показано, что учение И.П. Павлова сыграло выдающуюся роль в развитии мировой медицинской науки. В своих экспериментах ученый применял не шаблонные методы научного исследования, а совершенно новые, оригинальные и вместе с тем предельно простые, которые предоставляли убедительные сведения, вносили ясность в самые сложные вопросы.

Ключевые слова: И.П. Павлов; биография; физиология пищеварения; «Высшая нервная деятельность»; «Центробежные нервы сердца»; «О трофической иннервации»; физиология сердечно-сосудистой системы.

LIFE AND THE “SCIENTIFIC METHOD” OF ACADEMICIAN I.P. PAVLOV (to 170th anniversary of the birthday)

T.Sh. Morgoshiia

Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

For citation: Morgoshiia TSh. Life and the “scientific method” of academician I.P. Pavlov (to 170th anniversary of the birthday). *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):97-105. <https://doi.org/10.17816/MAJ19397-105>

Received: July 11, 2019

Revised: August 5, 2019

Accepted: August 29, 2019

The life and scientific work of I.P. Pavlov are presented. Little-known facts from the life of the scientist are covered. It is noted that the doctrine of higher nervous activity created by I.P. Pavlov is one of the greatest achievements of modern natural science. Outstanding properties and features of extremely rich human nature with amazing harmony are combined in one person, the like of which can hardly be found among other creators of experimental sciences. The laws discovered by him are related to the phenomena of mental life in animals and humans. Many researchers suffered a brutal setback while searching explanations to them. The works of Pavlov on the physiology of digestion was awarded the International Nobel Prize in 1904. It is considered that during 15–20 years of hard work Pavlov became the creator of an extensive branch of knowledge. The origins of the classical studies of the scientist on the physiology of digestion date back to his student years. From the first steps in science, he caught the main thread of interconnections of body systems and, regardless of the object of observation, studied the substance of the nervous systems. It is noted that the “scientific method of Pavlov” embodies the main features of his worldview, his views on the integrity of the organism and on the unity of the organism with the environment — views that make him related to the outstanding representatives of advanced materialistic biology and philosophy of the 19th and first

half of the 20th century, primarily with Darwin, Sechenov, Timiryazev. It is emphasized that the “scientific method of Pavlov” in the new period of his creative work — in the process of studying the physiology of higher nervous activity — continuously improved, the importance of its components — analytical and synthetic approach in the study of complex functions of the body — more clearly emerged. Thus it is shown that the teaching of I.P. Pavlov played an outstanding role in the development of world medical science because in his experiments, he did not use template methods of scientific research, but used completely new, original and extremely simple ones, which gave convincing information and brought clarity to the most complex issues.

Keywords: I.P. Pavlov; biography; physiology of digestion; “Higher Nervous Activity”; “Centrifugal Nerves of the Heart”; “On Trophic Innervation”; physiology of the cardiovascular system.

Неудержимый со времени Галилея ход естествознания впервые заметно приостанавливается перед высшим отделом мозга, перед органом сложнейших отношений животных к внешнему миру.

И.П. Павлов

Историческая заслуга российской научной мысли в области естествознания середины и второй половины XIX в., в частности, заключалась в том, что идейные установки и экспериментальные поиски были направлены на материалистическое познание природы. Исследования академика И.П. Павлова явились эпохой в развитии физиологии; они выдвинули ученого в ряд классиков естествознания, сделали фигурой, равной Галену, Везалию, Гарвею, Дарвину, Сеченову, Менделееву.

Иван Петрович Павлов (рис. 1) был многогранным ученым. Идеи академика вышли за рамки физиологии и проникли в различные области медицины, в психологию, педагогику, кибернетику, животноводство, сферу обучения сложным профессиональным навыкам и рациональной организации труда в современных условиях. Созданное И.П. Павловым учение о высшей нервной деятельности — одно из величайших достижений современного естествознания. Жизненный путь Ивана Петровича — путь великого новатора рос-

сийской физиологии. В одном лице с удивительной гармонией сочетались выдающиеся свойства и черты исключительно богатой человеческой природы, подобную которой вряд ли можно найти среди других творцов экспериментальных наук. Без всякого преувеличения можно сказать, что история естествознания не знает другого такого примера, когда ученый завершил бы свою жизнь, какой бы продолжительной она ни была, созданием новой, от начала до конца, области науки. Открытые И.П. Павловым законы относятся к явлениям психической жизни животных и человека, в поисках объяснений которых терпели жестокую неудачу многие исследователи.

Родился Иван Петрович в Рязани 26 сентября 1849 г. в семье священника. Среднее образование получил в местной духовной семинарии, которую он вспоминал с благодарностью. И.П. Павлов вспоминал, что под влиянием литературы 60-х годов XIX столетия, в особенности Писарева, «...наши умственные интересы обратились в сторону естествознания, и многие из нас — в числе этих и я — решили изучать в университете естественные науки» [1].

В 1870 г. он поступил в Петербургский университет на естественное отделение физико-математического факультета. Это было время блестящего состояния факультета. Иван Петрович вспоминал: «Мы имели ряд профессоров с огромным научным авторитетом и с выдающимся лекторским талантом. Я избрал главной специальностью физиологию животных и добавочной — химию. Огромное впечатление на всех нас, физиологов, производил профессор Илья Фаддеевич Цион. Мы были прямо поражены его мастерски простым изложением самых сложных физиологических вопросов и его поистине артистической способностью ставить опыты. Такой учитель не забывается всю жизнь. Под его руководством я делал мою первую физиологическую работу» [1, 2].

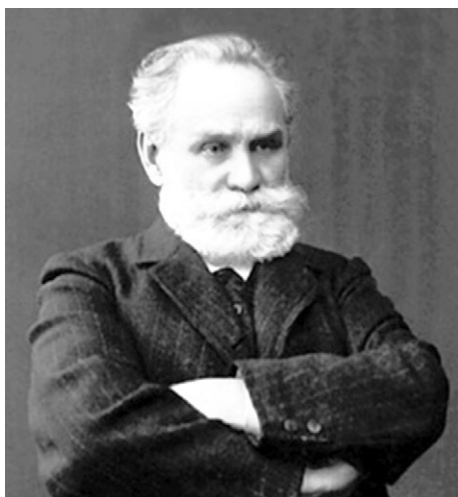


Рис. 1. Академик Иван Петрович Павлов
Fig. 1. Academician Ivan P. Pavlov

Труды И.П. Павлова получили международное признание. Он был избран членом 22 академий наук: Франции (1900), США (1904), Италии (1905), Бельгии (1905), Голландии (1907), Англии (1907), Ирландии (1917), Германии (1925), Испании (1934) и других, почетным членом многочисленных отечественных и 28 иностранных научных обществ [2].

Ивана Петровича Павлова не стало 27 февраля 1936 г. После непродолжительной болезни на 87-м году жизни он скончался от пневмонии. Похоронен на «Литераторских мостках» Волкова кладбища в Санкт-Петербурге. Отпевание по православному обряду, согласно его завещанию, было совершено в церкви в Колтушах, после чего в Таврическом дворце состоялась церемония прощания. У гроба был установлен почетный караул из научных работников вузов, научных институтов, членов Президиума Академии наук СССР. Один из многочисленных памятников академику в Санкт-Петербурге представлен на рис. 3.

Таким образом, учение И.П. Павлова сыграло выдающуюся роль в развитии мировой медицинской науки потому, что в своих экспериментах он применял не шаблонные методы научного исследования, а совершенно новые, оригинальные и вместе с тем предельно простые, которые давали убедительные сведения, вносили ясность в самые сложные вопросы.

И.П. Павлов был гениальным ученым, оставившим неизгладимый след в развитии фундаментальной науки. Если бы человечество не могло пользоваться всем тем, что открыл гений Павлова, оно было бы намного беднее. Пройдут многие века, наука, несомненно, покорит новые вершины, но человечество всегда будет благодарно ему за великие открытия и предвидения.

В заключение хочется привести слова Карла Маркса, который писал: «В науке нет широ-

кой столбовой дороги, и только тот может достигнуть ее сияющих вершин, кто, не страшась усталости, карабкается по ее каменистым тропам» [6].

Литература

1. Айрапетьянц Э.Ш., Быков К.М., Михельсон М.И. Иван Петрович Павлов (Материалы к биобиблиографии ученых СССР. Серия биологических наук. Физиология). – М.; Л.: Изд-во и 2-я тип. изд-ва Акад. наук СССР, 1949. – 176 с. [Ayrapetyants ESh, Bykov KM, Michelson MI. Ivan Petrovich Pavlov (Materialy k biobibliografii uchenykh SSSR. Seriya biologicheskikh nauk. Fiziologiya). Moscow-Leningrad: Izd-vo i 2-ya tip. izd-va Akad. nauk SSSR; 1949. 176 p. (In Russ.)]
2. Анохин П.К. Иван Петрович Павлов. Жизнь, деятельность и научная школа. – М.; Л.: Изд-во и 2-я тип. изд-ва Акад. наук СССР, 1949. – 404 с. [Anokhin PK. Ivan Petrovich Pavlov. Zhizn', deyatel'nost' i nauchnaya shkola. Moscow; Leningrad: Izd-vo i 2-ya tip. izd-va Akad. nauk SSSR; 1949. 404 p. (In Russ.)]
3. Асратян Э.А. И.П. Павлов – жизнь и научное творчество. – М.-Л.: Изд-во и 2-я тип. изд-ва Акад. наук СССР, 1949. – 202 с. [Asratyan EA. I.P. Pavlov – zhizn' i nauchnoye tvorchestvo. Moscow; Leningrad: Izd-vo i 2-ya tip. izd-va Akad. nauk SSSR; 1949. 202 p. (In Russ.)]
4. Павлов И.П. Полное собрание трудов. Т. II / под ред. акад. Л.А. Орбели. – М.; Л.: Изд-во Акад. наук СССР, 1946. – С. 23. [Pavlov IP. Polnoye sobraniye trudov. Vol. II. Ed. by L.A. Orbeli. Moscow; Leningrad: Izd-vo Akad. nauk SSSR; 1946. P. 23. (In Russ.)]
5. Павлова С.В. Из воспоминаний // Новый мир. – 1946. – № 3. – С. 97–144. [Pavlova SV. Iz vospominaniy. *Novii mir*. 1946;(3):97-144. (In Russ.)]
6. Поповский А.Д. Законы жизни. – М.: Советский писатель, 1963. – 884 с. [Popovskiy AD. Zakony zhizni. Moscow: Sovetskii pisatel; 1963. 884 p. (In Russ.)]
7. Сеченов И.М. Рефлексы головного мозга. – Л., 1926. – С. 29. [Sechenov IM. Refleksy golovnogo mozga. Leningrad; 1926. P. 29. (In Russ.)]

Сведения об авторе / Information about the author

Темури Шакроевич Моргошия — канд. мед. наук, врач — хирург-онколог хирургического отделения ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН. E-mail: temom1972@mail.ru.

Temuri Sh. Morgoshiia — PhD, surgeon-oncologist of the Surgical Department of the Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: temom1972@mail.ru.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

**НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ
ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ**

Условия настоящего Договора (далее — «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Медицинский академический журнал» (далее по тексту — Журнал), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации ПИ № 77-74760 от 29 декабря 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал, или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Сопроводительные документы», «Формат и структура статей».

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Рекомендациями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, Автор всегда должен ставить Редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить Редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать Редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>).

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает Редакция. Рукопись должна быть отправлена в Редакцию через онлайн-форму <https://journals.eco-vector.com/index.php/MAJ>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить: *экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати* (от учреждения, в котором выполнена работа, подписанное всеми авторами) и сопроводительные документы (их можно загрузить как «сопровождающие» файлы через онлайн-форму). Бланки сопроводительных документов можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com.

Сопроводительное письмо должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) название предполагаемой рубрики;
- 3) сведения об авторах: фамилия, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий), адреса электронной почты всех авторов для публикации в журнале;
- 4) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнена данная работа, с указанием почтового адреса;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов (см. ниже о декларации наличия/отсутствия конфликта интересов);
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требо-

вания к авторству соблюдены (см. «Единые требования...») и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

8) имя, адрес, номер телефона и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения статьи для публикации;

9) в письме должна быть представлена любая другая информация, которая может быть полезна Редакции, например, к какому типу публикуемых в данном журнале статей относится представляемая рукопись (см. рубрику Журнала), согласен ли автор(ы) оплатить стоимость воспроизведения цветных иллюстраций;

10) к рукописи необходимо приложить все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит Авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в реферативном журнале ВИНТИ, РИНЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке или через продажу;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация, страны СНГ и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Редакция вправе издавать репринты статей (в том числе на платной основе), публикуемых в Журнале;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Медицинский академический журнал», а также размещение ее текста в сети Интернет.

Заключением Договора со стороны Автора, то есть полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является выполнение Автором нижеследующих действий:

1) осуществление Автором передачи авторского материала и сопроводительных документов Редакции лично или по каналам почтовой связи;

2) доработка Автором материала по предложению Редакции и/или рецензента и передача Редакции доработанного материала.

Редакция вправе в одностороннем порядке изменять условия Договора и корректировать его положения, публикуя уведомления об этом на сайте Издательства.

ФОРМАТ И СТРУКТУРА СТАТЕЙ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Require-

ments for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), а также принципов и правил COPE (Committee on Publication Ethics), WAME (World Association of Medical Editors), ORI (the Office of Research Integrity), CSE (Council of Science Editors), EASE (European Association of Science Editors), указаний АНРИ (Ассоциация научных редакторов и издателей) и требований ВАК (Высшая аттестационная комиссия). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <https://journals.eco-vector.com/index.php/MAJ>.

1. РУКОПИСЬ. Направляется в редакцию в электронном варианте через онлайн-форму <https://journals.eco-vector.com/index.php/MAJ>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word (Главная — Редактирование — Статистика). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Текст можно выделять **ТОЛЬКО курсивом** или **полужирным** начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. СТРУКТУРА РУКОПИСИ должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычные метаданные.

- **Название статьи.**
- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставят перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).
- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.
- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен содержать от 100 до 300 слов.
- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычные метаданные.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.
- **Author names.** Ф. И. О. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ (<https://elibrary.ru/orgs.asp>).
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Основная часть статьи. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

В конце основной части статьи следует привести информацию о финансировании, соблюдении этических норм и о наличии/отсутствии конфликта интересов (декларирование конфликта интересов). Например:

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке ... фонда в рамках проекта № .../... в рамках темы государственного задания

Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено протоколом этического комитета ... (номер протокола, дата его утверждения).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все термины на латинском языке выделяются курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$). Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Литература. В библиографии (приставленном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования.
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 60, в обзорах — до 120 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.
- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine

(в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала, выходящего на русском языке, ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• **Оформление списка литературы** должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

— англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

— русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner- og jusstudenter. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, на сайте eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРА-

ЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться сразу после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]).

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <https://translit.net/ru/bgn/>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее — выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Проверять наличие doi у статьи следует на сайтах <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Например:

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. <https://doi.org/10.1056/nejmsb020632>.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы.

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В., Сухарева О.И. Расширение группы препаратов, основанных на действии инкретинов: новый ингибитор ДПП-4 саксаглиптин // Проблемы Эндокринологии. — 2010. — Т. 56. — № 5. — С. 52–60. [Shetakova MV, Sukhareva OI. Extension of the group of incretin-targeted preparations: Saxagliptin — a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(5):52-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201056552-60>.

Обычная журнальная ссылка (перевод названия нет)

• Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Сахарный диабет. — 1998. — Т. 1. — № 1. — С. 41–43. [Suntsov YuI, Dedov II, Kudryakova SV. Gosudarstvennyy registr sakharnogo diabeta: epide-

miologicheskaya kharakteristika insulinnezavisimogo sakharnogo diabeta. *Diabetes mellitus*. 1998;1(1):41-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6215>.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed. by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Operative obstetrics. 2nd ed. Ed. by L.C. Gilstrap, F.G. Cunningham, J.P. VanDorsten. New York: McGraw-Hill; 2002.

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе // Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. Ed. by P. Harnden, J.K. Joffe, W.G. Jones. New York: Springer; 2002.

ТЕЗИСЫ В МАТЕРИАЛАХ КОНФЕРЕНЦИИ

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Ed. by J.A. Foster, E. Lutton, J. Miller, et al. Berlin: Springer; 2002. P. 182-91.

ДИССЕРТАЦИИ

- Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.
- Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ИНТЕРНЕТ-СТРАНИЦА

- Liapakis A, Formica RN, Levitsky J. Solid organ transplantation of viral hepatitis C positive donor organs into viral hepatitis C negative recipients. Current Opinion in Organ Transplantation [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2018 Feb 1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/mot.0000000000000504>.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕ СЕТ АВТОР.

2.5. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну), ORCID и SPIN-код. Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и указать его контактный e-mail. По желанию можно указать e-mail всех авторов.

3. ТАБЛИЦЫ следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. **Таблицы должны иметь заглавие на русском и английском языках.**

4. ИЛЛЮСТРАЦИИ. **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой

подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. **Рисунки должны иметь заглавие на русском и английском языках.** Надписи на рисунках также должны быть продублированы на английском языке. **Фотографии**, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте.

5. ФОРМУЛЫ. Математические формулы, оформляемые отдельной строкой, полностью набирают средствами MathType. Для латинских символов используют курсив, для греческих — прямой шрифт (меню MathType: Style — Define).

Не используйте программы Microsoft Equation, MathType и т. п. для набора обозначений, у которых есть только верхний или только нижний индекс, единицы измерения, цифры в тексте, а также простые математические или химические формулы (например, $a^2 + 2ab + b^2 = (a + b)^2$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$). Некоторые распространенные символы можно набрать клавиатурными командами (например, Alt + 0177 — \pm), либо с использованием меню Вставка — Символ.

6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ. Если в статье встречаются аббревиатуры, то в начале статьи необходимо поместить список сокращений. Не рекомендуется употреблять аббревиатуры в резюме. При первом использовании аббревиатуры необходимо привести полное название, а в скобках — сокращенное, далее в тексте приводить только сокращенный вариант. Все используемые в таблицах и рисунках аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях и подписях к ним с указанием на использованные статистические критерии (методы) и показатели точности оценки (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и пр.). Статистическую значимость различий данных, представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, #, ##, ^, ^^, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

7. ЭТИЧЕСКИЕ НОРМЫ. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие; в случае проведения исследований с участием животных —

соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо сообщить, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно принципы публикационной этики, которыми руководствуется Редакция, изложены в разделе «Этические принципы журнала» по ссылке <https://journals.eco-vector.com/MAJ/about/editorialPolicies#custom-1>.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией рукописи (дата первой загрузки статьи на сайт). Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Автор имеет право указать нежелательных и желательных рецензентов (при условии, что у автора с желательным рецензентом нет общих грантовых проектов и публикаций в течение предыдущих пяти лет). Право окончательного выбора рецензента остается за Редакцией. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвраща-

ется Автору. Датой одобрения статьи является дата загрузки статьи на сайт после устранения замечаний рецензента. Датой принятия статьи к печати считается дата одобрения ее членами редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и техническая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется предоставить Автору один экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за переписку.

ИНФОРМАЦИЯ

197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12. Тел. +7(812)234-68-68. E-mail: medicalacademicjournal@gmail.com.

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., 3, лит. А, пом. 1Н. Тел. (812)648-83-60, e-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/index.php/MAJ>.