

# RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2019, VOLUME 4, N 2

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

**Рецензируемый  
научно-практический журнал**  
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH  
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге**  
ISSN 2658-6584  
eISSN 2658-6576

**Ежеквартальное издание**  
Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

**Учредители:**  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России  
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)  
ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке [http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=62014](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014).

**Проект-макет:** Титова Л. А.

**Распространяется по подписке.**  
*Электронная версия* —  
[http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian\\_Biomedical\\_Research](http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research), <http://elibrary.ru>

**Издатель:**  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  
**Титова Л.А.** (выпускающий редактор)  
**Варламова И.Н.** (верстка)

**Адрес редакции:** Литовская ул., 2,  
Санкт-Петербург, 194100;  
тел/факс: (812) 295-31-55; e-mail: [lt2007@inbox.ru](mailto:lt2007@inbox.ru)  
**Статьи просьба направлять по адресу:**  
[srccenter@mail.ru](mailto:srccenter@mail.ru)

**Address for correspondence:**  
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.  
E-mail: [lt2007@inbox.ru](mailto:lt2007@inbox.ru).

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 6,5.  
Тираж до 500 экз. Распространяется бесплатно.  
Оригинал-макет изготовлен  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.  
Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.  
Заказ 78.  
Подписано в печать 15.06.2019.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.  
Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования/ Russian Biomedical Research» обязательна.

**Редакционная коллегия:**

Главный редактор  
д. м. н., профессор **А.Г. Васильев**

Зам. гл. редактора  
д. м. н., профессор **Н.Р. Карелина**  
Технический редактор  
**М.А. Пахомова**

к. б. н., доцент **Н.С. Абдукаева**  
д. п. н., профессор **В.А. Аверин**  
Профессор **Г. Алиев** (США)  
д. м. н., профессор **Э.И. Валькович**  
д. м. н., профессор **Л.А. Данилова**  
д. м. н., профессор **А.Н. Дрыгин**  
д. м. н., профессор **Е.Н. Имянитов**  
д. м. н., профессор **А.М. Королюк**  
д. м. н., профессор **С.А. Лытаев**  
д. м. н., профессор **Г.Л. Микиртичан**  
д. б. н., профессор **А.А. Миронов** (Италия)  
д. м. н., профессор **И.Б. Михайлов**  
д. м. н., профессор **В.И. Николаев**  
д. б. н. **М.Л. Фирсов**  
к. м. н., доцент **Л.П. Чурилов**  
д. б. н. **А.О. Шпаклов**

**Editorial Board:**

Head Editor  
Professor **A.G. Vasilev**, MD, PhD

Head Editor-in-Chief  
Professor **N.R. Karelina**, MD, PhD  
Technical Editor  
**M.A. Pahomova**

**N.S. Abdukaeva**, PhD  
**V.A. Averin**, PhD  
**G. Aliev**, MD, PhD, Prof. (USA)  
**E.I. Valkovich**, MD, PhD  
**L.A. Danilova**, MD, PhD  
**A.N. Drygin**, MD, PhD  
**E.N. Imyanitov**, MD, PhD  
**A.M. Koroljuk**, MD, PhD  
**S.A. Lytaev**, MD, PhD  
**G.L. Mikirtichan**, MD, PhD  
**A.A. Mironov**, MD, PhD, Prof. (Italy)  
**I.B. Mihailov**, MD, PhD  
**V.I. Nikolaev**, MD, PhD  
**M.L. Firsov**, PhD  
**L.P. Churilov**, MD, PhD  
**A.O. Shpakov**, PhD

2019 ТОМ 4, № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

# СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

---

*И. А. Шевнин, О. Н. Рагозин,  
О. В. Рагозина, Н. А. Ильющенко,  
Д. В. Суринов*  
Особенности формирования осанки у детей с дисплазией  
соединительной ткани, проживающих в северном регионе ..... 3

*В. Ю. Михайличенко, С. А. Самарин,  
А. И. Тюкавин, Е. А. Захаров*  
Сравнительная оценка действия мезенхимальных стволовых  
клеток и факторов роста на ангиогенез и насосную функцию  
сердца после инфаркта миокарда у крыс ..... 8

*Ю. А. Митин, В. Л. Пастушенков, А. Н. Дрыгин*  
Ультразвуковое воздействие на биологические объекты  
сыворотки крови — перспективное направление  
в клинической лабораторной диагностики ..... 18

## ПЕРСОНАЛИИ

---

*А. Т. Марьянович, М. В. Андреевская*  
Илья Ильич Мечников: начало пути.  
К 175-летию со дня рождения ..... 22

## ИНФОРМАЦИЯ

---

Правила для авторов ..... 28

## ORIGINAL PAPERS

---

*I. A. Shevnin, O. N. Ragozin,  
O. V. Ragozina, N. A. Ilyushchenko,  
D. V. Surinov*  
Features of posture formation in children of khanty-mansiysk  
with signs of nondifferentiated connective tissue displasia ..... 3

*V. Yu. Mykhaylichenko, S. A. Samarin,  
A. I. Tyukavin, E. A. Zaharov*  
Comparative assessment of the effect of mesenchymal stem  
cells and growth factors on angiogenesis and the pumping  
function of the heart in rats after a myocardial infarction ..... 8

*Yu. A. Mitin, V. L. Pastushenkov, A. N. Drygin*  
Ultrasonic impact upon biological objects of blood serum —  
a promising approach  
in clinical laboratory diagnostics ..... 18

## LIFE OF A PERSON

---

*A. T. Maryanovich, M. V. Andreevskaya*  
Ilya Ilyich Mechnikov: the beginning of the road.  
On the occasion of the 175th birthday ..... 22

## INFORMATION

---

Rules for authors ..... 28

## FEATURES OF POSTURE FORMATION IN CHILDREN OF KHANTY-MANSIYSK WITH SIGNS OF NONDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

© Igor A. Shevnin, Oleg N. Ragozin, Olga V. Ragozina, Natalya A. Ilyushchenko, Daniil V. Surinov

Khanty-Mansiysk State Medical Academy 628011, Khanty-Mansiysk, st. World 40.

**Contact information:** Igor A. Shevnin — assistant of the Department of Human Anatomy with a course of operative surgery and topographic anatomy. E-mail: [Igor\\_shevnin@mail.ru](mailto:Igor_shevnin@mail.ru)

**Abstract:** In connection with the spread of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia, it seems relevant to assess the impact of this pathology on the formation and disturbance of posture in school-age children living in the northern region. 208 schoolchildren of Khanty-Mansiysk were examined with a determination of the type of posture and external stigma of dysembryogenesis. Study participants with a number of stigmas from 0 to 5 were allocated to the comparison group (CG) (n = 66), the rest (6 and more) made up the study group (SG) (n = 143). A map was included for each subject, which included 43 signs of a hair dryer, with the definition of changes in the skeleton, skin and soft tissues, organ of vision, blood vessels. Assessment of posture was carried out with the division into the following types: normal, round back, flat and stooped back. According to the results of the study, undifferentiated dysplasia of connective tissue in children living in the northern region is much more common than in people living in temperate latitudes and affects the formation of pathological types of posture as an indicator of physical development with pronounced inter-gender differences.

**Key words:** nondifferentiated dysplasia of connective tissue, physical development, posture, far-north.

---

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОСАНКИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ

©Игорь Андреевич Шевнин, Олег Николаевич Рагозин, Ольга Васильевна Рагозина, Наталья Александровна Ильющенко, Даниил Владимирович Суринов

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира 40.

**Контактная информация:** Игорь Андреевич Шевнин — ассистент кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия. E-mail: [Igor\\_shevnin@mail.ru](mailto:Igor_shevnin@mail.ru)

**Резюме:** В связи с распространением недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани представляется актуальным оценить влияние данной патологии, на формирование и нарушение осанки у детей школьного возраста, проживающих в северном регионе. Обследовано 208 школьников г. Ханты-Мансийска с определением типа осанки и внешних стигм дисэмбриогенеза. Участники исследования с количеством стигм от 0 до 5 выделены в группу сравнения (ГС) (n=66), остальные (6 и более) составили группу исследования (ГИ) (n=143). На каждого обследуемого была заведена карта, которая включала 43 признака-фена, с определением изменений со стороны скелета, кожи и мягких тканей, органа зрения, сосудов. Оценка осанки производилась с разделением на следующие типы: нормальная, круглая спина, плоская и сутулая спина. По результатам исследования недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей, проживающих в северном регионе встречается гораздо чаще, чем у проживающих в умеренных широтах и

оказывает влияние на формирование патологических типов осанки как показателя физического развития при выраженных межполовых различиях.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, физическое развитие, осанка, крайний север.

## INTRODUCTION

In recent years, the number of children with negative changes in health status has increased markedly. It is known that an increase in the incidence of children occurs in school age [1, 2, 3, 14]. According to a large number of authors who conducted the research, no more than 10 % of current school-children are almost healthy, and in other cases they have morpho-functional disorders or chronic pathology [2,7]. Violations of the musculoskeletal system [12] including disorders of posture [15] occupy a leading position among chronic diseases in children.

Posture is the usual pose of a laid-back person. It depends on the shape of the spine, the uniformity of physical development, and the tone of the muscles of the body. Correct posture has not only aesthetic, but also great physiological significance: it increases working capacity, affects the activity of internal organs, especially respiratory and circulatory organs.

The following types of posture are distinguished according to the classical Staffuffel posture classification scheme [9]: the first is normal posture. The physiological bends of the spine are well defined and have a uniformly wavy appearance. The second and third type of posture: flat or flat-concave back. The curvature of the spine is barely outlined; it has an infantile character. The elastic properties of the spine are reduced. The fourth type of posture is a round back. Its main characteristic is an increase in physiological kyphosis of the thoracic region and an increase in compensatory lordosis of the cervical and lumbar regions. The elasticity of the spine is increased. The fifth type of posture is a stooped back. Thoracic kyphosis dominates, the remaining curvatures are poorly marked. In addition, postural disorders can be noted in the frontal plane. This is, first of all, scoliotic posture.

Various postural pathology pathologies are found in most school-age children (89.7 %) [8]. They are mainly represented by functional disorders (46.9 %) and 1st degree scoliosis (38 %), while complex deviations of the shape of the dorsal surface of the body are more common in two (42.6 %) and three (14.6 %) planes, the predominant are changes in the sagittal plane, both isolated and combined, which is the main motivating factor for the development of structural changes in the spine and a favorable background in which diseases of the internal organs develop [7, 12].

A lot of publications have been devoted to undifferentiated connective tissue dysplasia, including associations with disorders of the musculoskeletal system [4,5,6], including in extreme climatic conditions [13]. A combination of factors such

as climate, incomplete adaptation, lifestyle significantly affect of the type, posture of children, as well as the development of pathologies such as spinal deformity, especially in combination with undifferentiated connective tissue dysplasia.

## GOAL OF THE STUDY

To study the age- and sex-depenent characteristics of posture formation in children with undifferentiated dysplasia of connective tissue living in the Northern region.

## OBJECTS AND METHODS

The study involved 208 children aged 7 to 17 years, of which 143 were boys and 65 were girls. To study age-related features, we used the scheme of periodization of postnatal ontogenesis of humans, adopted at the VII All-Union Conference on the problems of age-related morphology, physiology, and biochemistry of the USSR Academy of Pedagogical Sciences (Moscow, 1965) [11]. The period of the second childhood included 105 boys and 43 girls, the adolescent period included 38 boys and 22 girls.

The study was conducted on the basis of secondary schools in Khanty-Mansiysk. The examined children, mainly representatives of the Caucasian race, were natives of the northern region in the 1st and 2nd generations. For all examined, voluntary informed consent was obtained for the survey and anthropometric studies, signed by the parents.

Criteria for exclusion from the study: the presence of hereditary diseases, mental illness with a personality change, the presence of acute or exacerbation of chronic somatic diseases at the time of the examination, cancer, lack of informed consent of the parents.

Assessment of phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia was carried out according to the M.J. map option. Glesby (1989) [17] and OnufriyukYu.O. et al. (2009) [13]. A map was created for each subject and included 43 signs-hair dryer, with the definition of changes in the skeleton, skin and soft tissues, organ of vision, blood vessels.

Study participants with a number of stigmas from 0 to 5 were allocated to the comparison group (CG) (n = 66), the rest (6 and more) made up the study group (SG) (n = 143). The age and sex composition of CG and SG are presented in table 1.

Assessment of the type of posture was carried out according to the method of Kovalkova (1962) [10] with the division into the following forms of posture: normal, round, flat, round-concave.

## RESULTS AND DISCUSSION

The number of children with undifferentiated connective tissue dysplasia (NSTD) (6 or more stigmas of dysembryogenesis) in our study was 142 children (68.2%). The literature contains data on the different prevalence of NCTD in the Russian population, which varies from 8–9% to 26–30%. According to I.A. Viktorova [4], NCTD is observed with a frequency of 26 to 80%, including 53.5% of children and adolescents 7–17 years old. In young people in the southern latitudes of Russia — from 13% to 35–60% [6]. The prevalence of NCTD in adolescents of the indigenous and alien populations of the Amur Region is 63.0% [5].

The distribution of posture among children of Khanty-Mansiysk with NCTD is as follows (table. 2)

Normal posture had 50 (67.57%) boys and 11 (44%) girls of the second period of childhood. The most common type of deviation from normal posture in boys was a flat back, which was recorded in 13.5% of cases. Such forms as the round-concave and round back in boys of the second childhood period accounted for 10.8% and 8.11%, respectively. 58% of girls of the second childhood period had changes in posture, among which the round — in 28% and round-concave — in 20% of cases, the

back shape was mostly recorded. A decrease in physiological bends in the form of a flat back was recorded in 8% of girls of this age.

Children of adolescent ontogenesis were characterized by a slightly different ratio of posture types. The most common types of posture during this age period were the normal type, registered 45.5% of boys and 63.6% of girls, as well as a round back — found in 36.4% of girls and 27.3% of boys. Such types of posture as round-concave and flat backs were determined only in adolescent developmental boys in 15.2% and 12.1% of cases, respectively.

Thus, it was found that the occurrence of the normal type of posture in girls with NCTD increases from the second childhood to adolescence, and in boys, on the contrary, it decreases. The most common type of posture disorder in children of the study group is the round back, which is found in a third of girls of both age periods and a quarter of adolescent boys.

In children of the comparison group, when studying the features of posture formation, the following data were obtained (table 3).

Normal posture was recorded in 67.7% of boys and 50% of girls of the second childhood period. Of the types of posture

Table 1

**Age and gender composition of study groups (SG) and comparisons (GS) of children of Khanty-Mansiysk**

| Groups     | General group |              | Second childhood period |              | Adolescence |              |
|------------|---------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------|--------------|
|            | Boys (n=143)  | Girls (n=65) | Boys (n=105)            | Girls (n=47) | Boys (n=38) | Girls (n=18) |
| SG (n=142) | 106 (74,65%)  | 36 (25,35%)  | 74 (70,48%)             | 25 (53,19%)  | 32 (84,21%) | 11 (61,11%)  |
| CG (n=66)  | 37 (56,06%)   | 29 (43,94%)  | 31 (29,52%)             | 22 (46,80%)  | 6 (51,79%)  | 7 (38,88%)   |

Table 2

**Age and sex features of the formation of posture in children with NCTD (SG)**

| Posture      | Study group (n=143)     |              |             |              |
|--------------|-------------------------|--------------|-------------|--------------|
|              | Second childhood period |              | Adolescence |              |
|              | Boys (n=74)             | Girls (n=25) | Boys (n=33) | Girls (n=11) |
| Normal       | 50 (67,57%)             | 11 (44%)     | 15 (45,45%) | 7 (63,64%)   |
| Round        | 6 (8,11%)               | 7 (28%)      | 9 (27,27%)  | 4 (36,36%)   |
| Flat         | 10 (13,51%)             | 2 (8%)       | 4 (12,12%)  | 0            |
| Roundconcave | 8 (10,81%)              | 5 (20%)      | 5 (15,15%)  | 0            |

Table 3

**Age and gender features of posture formation in children of Khanty-Mansiysk without NCTD (CG)**

| Posture       | Comparison group (n=66) |            |             |            |
|---------------|-------------------------|------------|-------------|------------|
|               | Second childhood period |            | Adolescence |            |
|               | Boys n=31               | Girls n=22 | Boys n=6    | Girls n=7  |
| Normal        | 21 (67,74%)             | 11 (50%)   | 3 (50%)     | 2 (28,57%) |
| Round         | 2 (6,45%)               | 2 (9,09%)  | 0           | 0          |
| Flat          | 3 (9,68%)               | 2 (9,09%)  | 2 (33,33%)  | 0          |
| Round concave | 5 (16,13%)              | 7 (31,82%) | 1 (16,67%)  | 5 (71,43%) |

disturbance, the most frequently encountered round-concave shape of the back at this age (in 31.8% of girls and 16.1% of boys). Flat back was recorded in 9% of boys and girls of the second childhood period. 6% of boys and 9% of girls of this developmental period had a round-concave type of posture.

In adolescence, a decrease in the number of persons with a normal form of the back (50% of boys and 28.7% of girls) was found, with their redistribution into groups with impaired posture. 71.4% of girls and 16.7% of boys had a round-concave shape of the back. Flat back was recorded only in 33.3% of adolescent boys. There were no other forms of postural dysfunction in adolescent children.

## CONCLUSION

The frequency of occurrence of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in children living in the northern region is much higher than in those living in temperate latitudes and affects the level of physical development. Boys with undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescence have a greater number of people with impaired posture compared with a group of boys of the second period of childhood. In girls, it is most unfavorable, namely the second period of childhood, and in adolescence there is a decrease in the number of pathological types of posture. The qualitative features of postural disorders in children with undifferentiated connective tissue dysplasia are the formation of a round back.

The obtained inter-gender and age-related posture characteristics can serve as the basis for the development of primary and secondary prevention of its disorders and correction of the functioning of internal organs in children with undifferentiated connective tissue dysplasia.

## REFERENCES

1. Batrshin I.T., Sarnadskij V.N. Issledovanie osobennostej osanki I formy pozvonochnika u detej Tjumenskogo Priob'ja metodom komp'yuternoj opticheskoj topografii. [Study of posture and the shape of the spine in children of the Tyumen Ob region using computer optical topography]. *Hirurgija pozvonochnika*. 2004; 2: 74–8. (in Russian).
2. Batrshin I.T. Klimatogeograficheskiy faktor v razvitii vertebral'noj deformacii u detej Krajnego Severa. [Climatogeographic factor in the development of vertebral deformity in children of the Far North]. *Geniyo rtopedii*. 2012; 1: 81–4. (in Russian).
3. Besputchik V.G., Hot'ko A.V., Jarmoljuk V.A. Zdorov'esberegajushhie i zdorov'eformirujushhie tehnologii profilaktiki narushenij i vospitanie osanki u detej mladshogo shkol'nogo vozrasta. [Health-saving and health-forming technologies for the prevention of disorders and the education of posture in primary school children]. *Pedagogika, psihologija i mediko-biologicheskie problem fizicheskogo vospitaniya i sporta*. 2009; 10: 11–4. (in Russian).
4. Viktorova I.A., Nechaeva G.I., Konshu N.V., Kiseleva D.S. Genderne osobennosti formirovaniya i progressirovaniya skoliozov u podrostkov s displaziej soedinitel'noj tkani. [Gender features of the formation and progression of scoliosis in adolescents with connective tissue dysplasia]. *Dinamika sistem, mehanizmov i mashin*. 2014; 6: 181–3. (in Russian).
5. Genova O.A., Kozlov V.K. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani u detejipodrostkov. Optimizacija medicinskoj pomoshhi: algoritm diagnostiki, lechenija i dispanserizacii. [Undifferentiated connective tissue dysplasia in children and adolescents. Optimization of medical care: an algorithm for diagnosis, treatment and medical examination]. *Metod. Posobiedljavrachej. DVGUMU. Hab*. 2010. (in Russian).
6. Evtushenko S.K., Lisovskij E.V., Evtushenko O.S. Displazija soedinitel'noj tkani v nevrologii i pediatrii. [Connective tissue dysplasia in neurology and pediatrics]. *Doneck: ID Zaslavskij*. 2009. (in Russian).
7. Enikeev A. R., Enikeeva Z. M., Ahmadeeva Je. N. Faktory riska razvitiya organnyh narushenij u detej so skoliozom. [Risk Factors for Organ Disorders in Children with Scoliosis]. *Med. vestn. Bashkortostana*. 2006; 1(1): 69–71. (in Russian).
8. Ermolina E.A. Harakteristika sostojanij azdorov'ja i prognozirovanie ego narushenij u detej shkol'nogo vozrasta s patologiej osanki. [Characterization of the state of health and prediction of its disorders in schoolchildren with postural pathology]. *Avtofer. dis... kand. ped. nauk*. 2009. Nauchnaya biblioteka dissertatsiy i avtoferatov. Dostupen po: <http://www.dissercat.com/content/kharakteristika-sostoyaniya-zdorovya-i-prognozirovanie-ego-narushenij-u-detei-shkolnogo-vozr#ixzz2Jpzytylu>. (in Russian).
9. Kashuba V.A. Biomehanika osanki: monografija. [Posture Biomechanics]. *Kiev*. 2003. (in Russian).
10. Koval'kova Z.P. Ocenochnye tablicy fizicheskogo razvitiya detej shkol'nogo vozrasta: Metodicheskoe posobie. [Grade tables for the physical development of schoolchildren]. *Har'kov*; 1962: 8–20. (in Russian).
11. Krylov A.A. Psihologija [Psychology]. *Uchebnik (2-e izdanie). Izdatel'stvo Prospekt*. 2005. (in Russian).
12. Manjuhin A.I. [i dr.]. Vlijanie obrazovatel'nogo processa na sostojanie zdorov'ja uchashhihsja [The impact of the educational process on the health status of students]. *Rossijskij pediatricheskij zhurn*. 2005; 3: 10–4. (in Russian).
13. Onufrijchuk Ju. O., Ragozin O.N., Radysh I.V., Zhuravleva Ju. S. Displazija soedinitel'noj tkani: rasprostranennost' i spektry fenotipicheskikh projavlenij v razlichnyh klimaticeskikh pojasah [Connective tissue dysplasia: prevalence and spectra of phenotypic manifestations in various climatic zones]. *Jekologija cheloveka*. 2009; 1: 29–33. (in Russian).
14. Potapchuk A.A., Didur M.D. Osanka i fizicheskoe razvitie detej: programma diagnostiki i korrekciya narushenij. [Posture and physical development of children: a diagnostic program and correction of disorders]. *SPb.*; 2001. (in Russian).
15. Sarnadskij V.N., Fomichev N. G., Sadovoj M.A. Monitoring deformacii pozvonochnika metodom komp'yuternoj opticheskoj topografii: posobie dlja vrachej. [Monitoring spinal deformity using computer optical topography: a guide for doctors]. *Novosibirsk*; 2003. (in Russian).

16. Chernozemov V.G. Funkcional'noe sostojanie sistemy pishhevarenija u detej so skoliozami nachal'nyh stepeney — urozhencev Severa. [The functional state of the digestive system in children with primary scoliosis — natives of the North]. *Jekologija cheloveka*. 2006; 2: 34–8. (in Russian).
17. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitrale valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. *Aphenotypiccontinuum*. JAMA. 1989; 262(4): 523–8.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батршин И.Т., Сарнадский В.Н. Исследование особенностей осанки и формы позвоночника у детей Тюменского Приобья методом компьютерной оптической топографии. *Хирургия позвоночника*. 2004; 2: 74–8.
2. Батршин И.Т. Климатогеографический фактор в развитии verteбральной деформации у детей Крайнего Севера. *Гений ортопедии*. 2012; 1: 81–4.
3. Беспутчик В.Г., Хотько А.В., Ярмолюк В.А. Здоровьесберегающие и здоровьесформирующие технологии профилактики нарушений и воспитание осанки у детей младшего школьного возраста. *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта*. 2009; 10: 11–4.
4. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Коншу Н.В., Киселева Д.С. Гендерные особенности формирования и прогрессирования сколиозов у подростков с дисплазией соединительной ткани. *Динамика систем, механизмов и машин*, 2014; 6: 181–3.
5. Генова О.А., Козлов В.К. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей и подростков. Оптимизация медицинской помощи: алгоритм диагностики, лечения и диспансеризации. *Метод. Пособие для врачей*. ДВГМУ. Хаб. 2010.
6. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. *Донецк. ИД Заславский*. 2009.
7. Еникеев А. Р., Еникеева З. М., Ахмадеева Э. Н. Факторы риска развития органных нарушений у детей со сколиозом. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2006; 1(1): 69–71.
8. Ермолина Е.А. Характеристика состояния здоровья и прогнозирование его нарушений у детей школьного возраста с патологией осанки. *Автореф. дис... канд. пед. наук*. 2009. Научная библиотека диссертаций и авторефератов. Доступен по: <http://www.dissercat.com/content/kharakteristika-sostoyaniya-zdorovya-i-prognozirovanie-ego-narushenii-u-detei-shkolnogo-vozr#ixzz2Jpztylu>.
9. Кашуба В.А. Биомеханика осанки: монография. Киев. 2003.
10. Ковалькова З.П. Оценочные таблицы физического развития детей школьного возраста. *Методическое пособие*. Харьков; 1962: 8–20.
11. Крылов А.А. Психология. Учебник (2-е издание). Издательство Проспект. 2005.
12. Манюхин А.И. [и др.]. Влияние образовательного процесса на состояние здоровья учащихся. *Российский педиатрический журн*. 2005; 3: 10–4.
13. Онуфрийчук Ю.О., Рагозин О.Н., Радыш И.В., Журавлева Ю.С. Дисплазия соединительной ткани: распространенность и спектры фенотипических проявлений в различных климатических поясах. *Экология человека*. 2009; 1: 29–33.
14. Потапчук А.А., Дидур М.Д. Осанка и физическое развитие детей: программа диагностики и коррекция нарушений. СПб.; 2001.
15. Сарнадский В.Н., Фомичев Н. Г., Садовой М.А. Мониторинг деформации позвоночника методом компьютерной оптической топографии: пособие для врачей. Новосибирск. 2003.
16. Черноземов В.Г. Функциональное состояние системы пищеварения у детей со сколиозами начальных степеней — уроженцев Севера. *Экология человека*. 2006; 2: 34–8.
17. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitrale valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. *Aphenotypiccontinuum*. JAMA. 1989; 262(4): 523–8.

УДК 551.2.05+577.32:57.089.64+602.9+612.419+616.12-089(008.46)+616-092.4(9)+616-005.4(8)

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ФАКТОРОВ РОСТА НА АНГИОГЕНЕЗ И НАСОСНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У КРЫС

© Вячеслав Юрьевич Михайличенко<sup>1</sup>, Сергей Александрович Самарин<sup>1</sup>, Александр Иванович Тюкавин<sup>2</sup>, Евгений Александрович Захаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского 295006, Российская Федерация, Республика Крым, г.Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России 197376, Санкт-Петербург, Профессора Попова ул., д. 14, лит. А

**Контактная информация:** Александр Иванович Тюкавин — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. E-mail: atuykavin@mail.ru

**Резюме.** В последнее десятилетие внимание ученых различных стран мира обращено на возможность использования эндо- или экзогенного пула мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК). В работе на инбредной линии крыс Вистар-Кайота изучена эффективность использования мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток, коммитированных в кардиомиоцитарном направлении мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток и гранулоцитарного стимулирующего фактора роста при инфаркте миокарда. Доказано с помощью реакции гибридизации с Y-хромосомой, что клеточный трансплантат обнаруживается в зоне ишемии, т.е. «хоуминг» эффект. Установлено, что главный эффект трансплантации ММСК проявляется в неоваскулогенезе и паракринном влиянии на поврежденный миокард, что приводит к значительному уменьшению зоны ИМ и восстановлению элементов гибернирующего миокарда. Эффективность ангиогенеза подтверждена увеличением количества сосудов в зоне ишемии, возрастанием концентрации оксида азота и VEGF, FGF, а также снижением содержания эндотелина-1. Вышеописанные эффекты клеточной кардиомиопластики приводят к функциональному восстановлению сердечной мышцы и улучшению морфологической картины сердца.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, клеточная кардиомиопластика, мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки, ангиогенез.

## COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECT OF MESENCHYMAL STEM CELLS AND GROWTH FACTORS ON ANGIOGENESIS AND THE PUMPING FUNCTION OF THE HEART IN RATS AFTER A MYOCARDIAL INFARCTION

© Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko<sup>1</sup>, Sergey A. Samarin<sup>1</sup>, Alexander I. Tyukavin<sup>2</sup>, Evgeny A. Zaharov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krymsk Federal University V.I. Vernadsky, Medical Academy. S. I. Georgievsky 1295006, Russian Federation, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7.

<sup>2</sup>St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy of the Russian Ministry of Health 197376, St. Petersburg, Professor Popov St., d. 14, lit. A

**Contact Information:** Alexander I. Tyukavin — PhD, Professor, Head of the Department of physiology and pathology St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy of the Russian Ministry of Health. E-mail: atuykavin@mail.ru

**Abstract.** In the last decade, the attention of different scientists across the globe was drawn to the possibility of using endogenous or exogenous pools of multipotent mesenchymal stem cells (MMSC). The use of Wistar-Coyote rats (inbred strains) to demonstrate the efficiency of multipotent mesenchymal stem cells that are able to differentiate into cardiomyo-



cytes has been well established. Additionally, the role of granulocyte colony stimulating factor during myocardial infarction has been well documented in the scientific literature. A hybridization reaction with the Y-chromosome proved that the cell transplant is found in zones of ischemia, i.e. the "homing" effect. It has been demonstrated that the main effect of MMSC transplantation is neovascularization, which leads to a significant reduction to the area of myocardium damage following a myocardial infarction restoring areas of hibernated myocardium. The efficiency of angiogenesis is confirmed by the increase in the number of vessels in the ischemic zone, a rise in the concentration of nitric oxide, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor and decreased levels of endothelin 1. The mechanisms described above of 'cellular cardiomyoplasty' results in the reestablishment of cardiomyocyte functionality and an improved cardiac morphology.

**Keywords:** myocardial infarction, cellular cardiomyoplasty, multipotent mesenchymal stem cells, angiogenesis.

Эффективность фармакологической терапии и хирургических методов лечения постинфарктной сердечной недостаточности достигает своего апогея. Дальнейший прогресс в этой области, особенно у пациентов подвергнутых хирургическим вмешательствам на сосудах сердца и страдающих сахарным диабетом, связывают с разработкой альтернативных технологий реваскуляризации и регенерации поврежденной сердечной мышцы [1–4].

На протяжении многих лет в кардиологии главенствовала парадигма, согласно которой сердце рассматривали как окончательно дифференцированный орган, не способный к самообновлению [3, 5–7]. Выявление в миокарде кардиосфер, резидентных кардиальных стволовых клеток (КСК) и способности мезенхимальных стволовых клеток дифференцироваться в кардиомиоциты [3, 8, 9] привело к пересмотру традиционных представлений. В настоящее время не вызывает сомнений гетерогенность популяции миоцитов в сердце, которые постоянно гибнут и обновляются, поддерживая стационарное состояние миокарда. Установлено, что CD34- и СВ133-позитивные клетки, эндотелиальные прогениторы, мезенхимные стромальные клетки костного мозга и кортикальные СК костного мозга могут участвовать в кардиомиогенезе [10]. Показано, что скорость регенерации миокарда млекопитающих, включая человека, в норме и при патологии может составлять от 0,05 % до 40 % в год [11].

Вместе с тем, функциональная роль отдельных популяций стволовых клеток в восстановлении целостности сердечной мышцы после ишемического повреждения остается во многом неясной. Не вызывает сомнений вероятность участия в этом процессе мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Они способны (*in vitro*) под влиянием ростовых факторов трансформироваться в кардиомиоциты [4, 12]. Вместе с тем трансформация мезенхимальных стволовых клеток в типичные кардиомиоциты после трансплантации в миокард *in vivo* не доказана. В сердце после клеточной терапии выявляют немногочисленные МСК, экспрессирующие миокардиальные маркеры (альфа-актин гладкомышечных клеток, десмин, тяжелые цепи  $\beta$ -миозина, сердечный тропонин Т и др.) [4, 10, 13, 14]. Вместе с тем, это не является очевидным аргументом в пользу наличия у этих клеток сократительной функции. Показано, что лечебный эффект МСК проявляется уже через несколько дней после их введения. Однако, этого времени явно недостаточно для полноценной трансдифференцировки МСК в кардиомиоциты [15–18].

В настоящее время исследователи все больше склоняются к представлению, согласно которому МСК влияют на кардиомиогенез опосредованно. Они восстанавливают кровоснабжение сердечной мышцы за счет стимуляции роста сосудов многочисленными цитокинами, а также факторами роста, носителями которых МСК являются [9, 11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка эффектов мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на ангиогенез и насосную функцию сердца после инфаркта миокарда.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на шестимесячных особях инбредной линии Вистар-Киото средней массой  $300 \pm 10$  г. Животные этой линии обладают высокой степенью гомозиготности по большинству генов, что максимально приближало аллогенную трансплантацию клеток к условиям аутогенной трансплантации. Моделирование инфаркта миокарда (ИМ) выполнялось на крысах самках, в то время как для забора и дальнейшей трансплантации использовали клетки, полученные из костного мозга доноров самцов. Это позволяло идентифицировать трансплантируемые клетки в организме реципиента с помощью Y-хромосомы.

Для проведения исследования было сформировано 6 групп животных:

- 1 группа (n=15) контрольная — интактные животные, результаты которых использовались для дальнейшей стандартизации проводимых инструментальных и лабораторных методов исследования.
- 2 группа (n=30) — крысы, оперативное вмешательство которым ограничивалось исключительно выполнением торакотомии.
- 3 группа (n=30) — крысы, которым помимо торакотомии выполнялось моделирование ИМ.
- 4 группа (n=30) — крысы, которым после ИМ выполняли трансплантацию ММСК.
- 5 группа (n=30) — крысы, которым после ИМ выполняли трансплантацию коммитированных стволовых клеток (кММСК).

- 6 группа (n=30) — крысы, которым после ИМ в течении 5 сут. подкожно вводили Г-КСФ (Граноцит, SanofiAventis) в дозе 200мкг/кг.

ИМ моделировали под наркозом (калпсол, ксилазин) в дозе 60 мг/кг и 7,5 мг/кг на фоне искусственной вентиляции легких через трахеостому. Передняя левожелудочковая артерия перевязывалась на уровне левого ушка после ее первого деления. Наличие ишемии и ИМ после перевязки коронарной артерии определяли визуально, а также по ЭКГ и УЗИ обследованию сердца. Зона ИМ определялась патоморфологически после выведения животного из опыта.

Для получения культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) использовали костный мозг здоровых животных крыс-самцов. Крысиные ММСК определяли: негативно — CD 45, CD 34, c-kit (CD117); позитивно — CD 90, SSEA-1, CD 73 [19]. Фенотипирование МСК проводили методом проточной цитофлуориметрии (PartecCyFlowSL) с использованием мышиных моноклональных антител (Дако). Количество ММСК в клеточной культуре составил 4–6%. Коммитацию мезенхимальных стволовых клеток (кММСК) проводили по Tomita (1999). Для этого среду меняли на IMDM («Gibco», Великобритания), содержащую дополнительно инсулин (0.4 мкМ/л), дексаметазон (10 нМ/л) и фактор роста фибробластов b (FGFb) («Sigma», USA), а также азацитидин, 10%-ю бычью эмбриональную сыворотку (Биолот, Санкт-Петербург). Через 3 недели культивирования материал был готов для трансплантации животным. У животных всех групп методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли суммарную концентрацию нитрат и нитрит ионов, а также содержание эндотелин-1 (ЭТ-1), Vascularendothelialgrowth factor (VEGF) и Fibroblastgrowthfactors(FGF) в сыворотке крови.

Миокард окрашивали по Ван-Гизону. Актин, тропинин и пролиферирующие клетки выявляли иммуногистохимическими методами с использованием первичных антител к тропинину Т (клон JLT-12, Sigma-Aldrich, Германия), PCNA (клон PC10, DAKO, Дания), к актину (клон HNF35, DAKO, Дания). Их визуализацию проводили с помощью системы детекции DAKO Advance и красителя DAB+. Регенерационный потенциал ткани оценивали в растворе Antigen Retrieval Solution (DAKO, Дания).

Для детекции введенных клеток, взятых от самцов, использовали 2 этапную гибридизацию *in situ* с определением Y-хромосомы. На I этапе материал обрабатывали раствором протеиназы К. Срезы денатурировали в гибридизаторе DAKO Hybridizer, а затем, при температуре 37°C на протяжении 1 ч. На II этапе применяли пробу к Y-хромосомам (ID Labs Biotechnology, США), меченым биотином и FITC. В последующем срезы промывали и проводили детекцию с помощью систем DAKO GenPoint с тирамидной амплификацией. Препараты окрашивали дополнительно гематоксилином Майера, после чего их заключали в канадский бальзам.

Патоморфологические исследования препаратов проводили с помощью световой микроскопии (Axiostar, Carl Zeiss). Микро-

фотографирование и морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus AX70 с использованием программы AnalySISPro 3.2 (SoftImaging). УЗИ сердца крыс выполняли под наркозом на аппарате GE Vivid (США) датчиком 12МГц.

Культуру ММСК и кММСК вводили внутривенно к концу первых суток после моделирования ИМ, Г-КСФ вводили подкожно также с первых суток эксперимента. Хоуминг-эффект и насосную функцию сердца оценивали на 30-е сутки эксперимента.

Культура ММСК вводилась крысам 4-ой группы в бедренную вену из расчета  $1 \times 10^6$  клеток на одно животное. Культура клеток кММСК вводилась крысам 5-ой группы в бедренную вену из расчета  $1 \times 10^6$  клеток на одно животное.

Нормальное распределение данных оценивали по тесту Шапиро-Уилка (W). Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей сопоставимых групп применяли методы вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений при вероятности ошибки I рода,  $p=0,05$ . Достоверными считали различия данных при  $p < 0,05$ . Для выявления наличия статистической связи между парой признаков применяли корреляционный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние ММСК и кММСК, а также Г-КСФ на процессы васкуляризации миокарда и морфогенез рубцов в сердечной мышце после инфаркта миокарда (рис. 1).

**ММСК.** Морфометрический анализ зоны ишемии миокарда (табл. 1) показал, что удельный объем участка ИМ у крыс, которым вводились ММСК, уменьшился в 2,5 раза и составил 24,02% вместо 65,8% в группе животных без

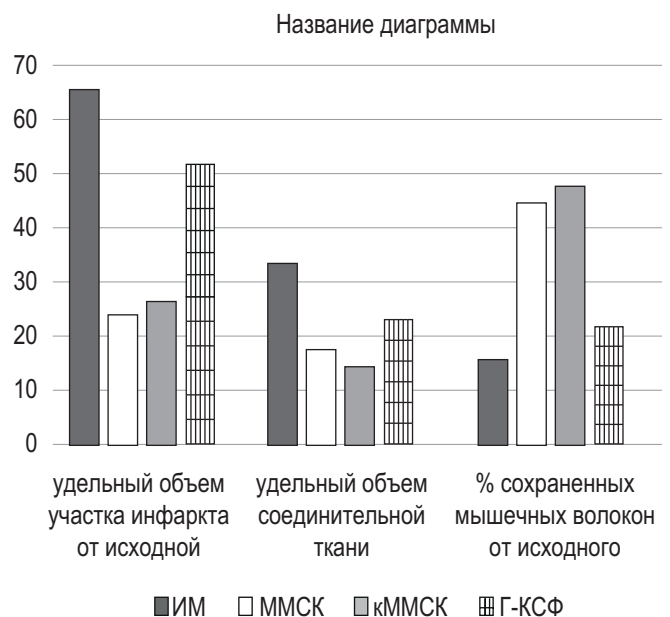


Рис. 1. Изменения % площади инфаркта и размер рубцов при введении ММСК и кММСК, а также Г-КСФ

Таблица 1

**Морфометрические показатели васкуляризации миокарда после ИМ и трансплантации ММСК, кММСК и введения Г-КСФ**

| Средние по группам                                     | ИМ    | ММСК     | кММСК    | Г-КСФ  |
|--|-------|----------|----------|--------|
| Удельный объем участка инфаркта от исходной ткани, %   | 65,83 | 24,02*** | 26,84**  | 52,25  |
| SD   | 8,21  | 1,04     | 8,07     | 4,25   |
| Удельный объем соединительной ткани, включая сосуды, % | 33,78 | 17,73**  | 15,39**  | 23,11  |
| SD   | 1,72  | 5,69     | 7,48     | 3,79   |
| Удельный объем сосудов, %                              | 6,32  | 9,42*    | 8,71*    | 9,75*  |
| SD   | 0,16  | 3,33     | 3,67     | 0,54   |
| Среднее кол-во сосудов на 100000 мкм <sup>2</sup>      | 10,21 | 68,20*** | 49,35*** | 25,62* |
| SD   | 1,26  | 4,64     | 7,75     | 3,25   |
| % сохранных мышечных волокон (от исходного)            | 15,90 | 45,04**  | 48,17**  | 22,17  |
| SD   | 0,28  | 9,81     | 8,90     | 1,33   |

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

лечения. После трансплантации стволовых клеток, наблюдалось почти двукратное уменьшение (1,91) площади рубца, а также изменение его структуры. У крыс без лечения 34 % площади рубца занимала соединительная ткань, а в группе животных с трансплантацией ММСК доля этой ткани в рубце уменьшалась до 18 %. Удельное содержание сосудов на участке рубцевания у животных с трансплантацией было выше, чем у животных без лечения. Установлено, что удельное количество сосудов на 100 000 мкм<sup>2</sup> в группе с трансплантацией ММСК было в 6 раз больше, чем в группе животных, не подвергавшихся лечению.

**кММСК.** В группе крыс с трансплантацией кММСК отмечались лучшие результаты в сравнении с группой животных, которым после ИМ лечение не проводили. Удельный объем поврежденного участка сердца у крыс без лечения составил 24,02 % от первоначального объема, то есть возникло уменьшение площади инфаркта миокарда в 4 раза. В группах животных, которым выполняли трансплантацию кММСК, наблюдали более чем двукратное уменьшение площади рубца. У контрольных животных 34 % площади рубца, составляла соединительная ткань, а в группе животных с трансплантацией кММСК соединительная ткань занимала лишь 15,4 %. Исследование удельного количества сосудов в миокарде показало, что после введения кММСК плотность васкуляризации сердечной мышцы увеличилась почти в 5 раз — с  $10,21 \pm 1,26$  без лечения до  $49,4 \pm 7,75$ . Увеличение васкуляризации миокарда и уменьшение доли соединительной ткани в зоне ИМ сочетались с ростом доли сохранных кардиомиоцитов (КМЦ).

Примечательно, что удельный объем сосудов в участке рубцевания в группе животных с трансплантацией кММСК был меньше, чем у животных без лечения. Однако сами сосуды морфологически различались. Так, у животных без лечения формировались широкие сосуды с большим просветом, тогда как у животных с трансплантацией кММСК эти сосуды были намного меньшего диаметра. Оценка удельного количества сосудов рубца показала, что эта величина была почти в 6 раз больше после трансплантации кММСК, чем у крыс без лечения. Введение кММСК вызывало в зоне инфаркта такой же ангиогенный эффект, как и ММСК.

**Г-КСК.** После введения животным Г-КСФ происходило увеличение удельного объема и количества сосудов миокарда. Однако, усиление васкуляризации сердечной мышцы не сочеталось с сохранностью КМЦ. Выявлена лишь тенденция к увеличению удельного объема участка инфаркта и процента сохранных мышечных волокон при уменьшении удельного объема соединительной ткани.

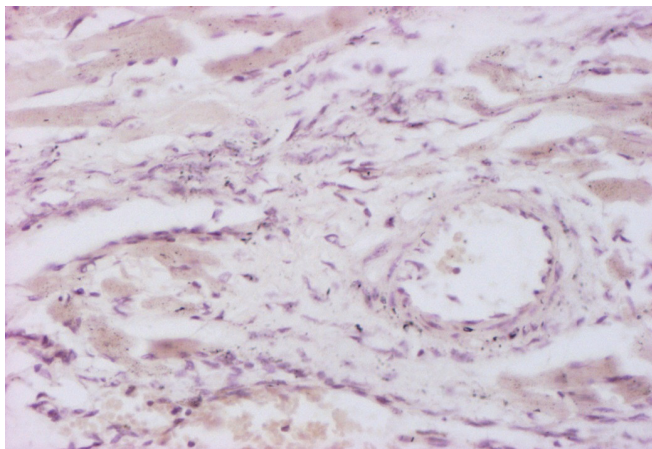
**Трансдифференцировка ММСК.** При использовании гибридации *in situ* было установлено, что в формирующемся рубце крыс-самок определяются клетки с наличием Y- хромосомы в ядре, то есть потомки пересаженных ММСК. Клетки с Y-хромосомой также выявлялись среди эндотелиальных и других клеток стенки формирующихся сосудов (рис. 2–4).

Таким образом, трансплантация ММСК значительно улучшает васкуляризацию зоны инфаркта. Это приводит к уменьшению ишемии в пограничных с инфарктом зонах и числа поврежденных КМЦ. В результате уменьшается площадь рубцового ремоделирования миокарда и вероятность формирования постинфарктной аневризмы сердца. ММСК костного мозга выступают в роли индукторов процессов регенерации поврежденного миокарда, обеспечивая репарацию и повышение адаптационных резервов сохранившегося миокарда.

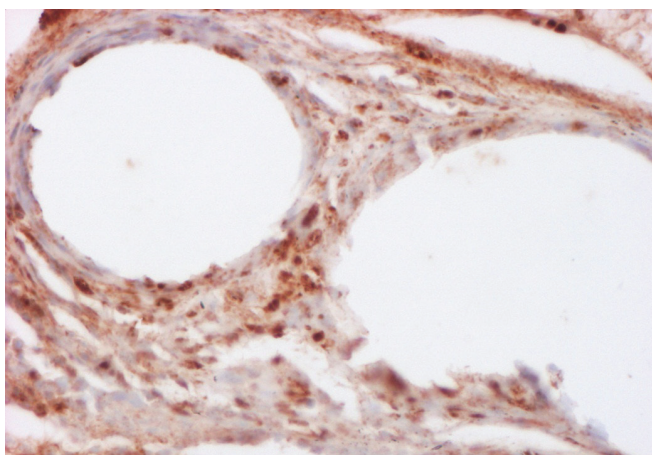
**Влияние трансплантации ММСК и кММСК и введения Г-КСФ на содержание оксида азота и VEGF после ИМ**

**ММСК.** При трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в сроки от 1 часа до 7 суток идет значительное увеличение концентрации оксида азота в сыворотке крови животных, перенесших трансплантацию стволовых клеток по сравнению с нормой и группой животных, не получавших какое-либо лечение. Причем повышенное содержание оксида азота наблюдалось на протяжении всего времени эксперимента (табл.2). Такая же тенденция наблюдается и при изучении содержания VEGF. Обращает на себя внимание, что концентрация оксида азота в сыворотке крови у крыс с ИМ в течение первой недели (1,7 сут) была значительно выше по сравнению с ложно оперированными животными, затем резко снижалась. Содержание VEGF через 6 ч после ИМ почти в 2 раза повышала исходные значения и оставалась выше нормы до 7 сут (табл. 3).

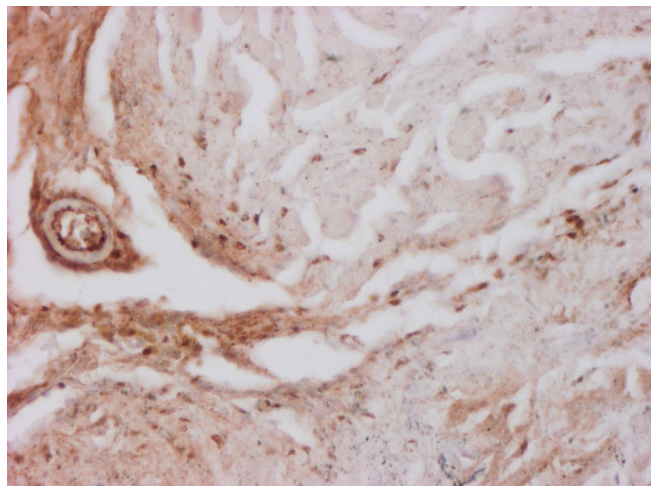
**кММСК.** Трансплантация кММСК так же, как и ММСК с первых часов эксперимента вызывала повышение содержа-



**Рис. 2.** Крыса 3 группы. Клетки в рубце и стенках сосудов не содержат Y-Хромосому. Гибридизация *in situ* с маркером к Y- хромосомы на 30-е сутки эксперимента, увеличение  $\times 150$



**Рис. 3.** Позитивное окрашивание клеток стенок сосудов и соединительной ткани с Y-хромосомой при ИГХ исследовании после трансплантации ММСК на 21-е сутки эксперимента. Гибридизация *in situ* с маркером к Y-хромосоме, увеличение  $\times 180$



**Рис. 4.** Позитивное окрашивание клеток стенок сосудов и соединительной ткани между мышцами с Y-хромосомой при ИГХ исследовании после трансплантации ММСК на 30-е сутки. Гибридизация *in situ* с маркером к Y- хромосоме, увеличение  $\times 150$

ния оксида азота и VEGF, но достоверных различий между показателями в 4 и 5 группах выявлено не было.

**Г-КСФ.** Введение Г-КСФ приводило к повышению концентраций оксида азота и VEGF подобных тем, которые наблюдали в группах с клеточной трансплантацией.

Результаты анализа динамики содержания оксида азота и VEGF в плазме крови у крыс разных групп свидетельствовали, что трансплантация ММСК, кММСК и введение Г-КСФ вызывает увеличение концентрации факторов, обладающих вазодилаторным и ангиогенным (VEGF) эффектами. Оба этих механизма были направлены на ликвидацию последствий ишемии миокарда и усиление процессов регенерации поврежденного миокарда. После ИМ наблюдалась схожая реакция этих веществ, но повышение их концентрации было кратковременным и явно недостаточным для восстановления сосудистого русла и усиления кровотока в зоне ишемического поражения миокарда.

Таблица 2

**Содержание оксида азота (мкг/мл) в плазме крови экспериментальных животных после ИМ и трансплантации ММСК, кММСК, а также введения Г-КСФ**

| Группа | Срок после моделирования инфаркта миокарда |                   |                      |                   |                      |
|--------|--|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
|        | 1 ч  | 6 ч               | 1 сут                | 7 сут             | 30 сут               |
| 1      | $0,58 \pm 0,03$                            | $0,58 \pm 0,03$   | $0,58 \pm 0,03$      | $0,58 \pm 0,03$   | $0,58 \pm 0,03$      |
| 2      | $0,61 \pm 0,03$                            | $0,65 \pm 0,04$   | $0,66 \pm 0,04$      | $0,65 \pm 0,02$   | $0,64 \pm 0,04$      |
| 3      | $0,86 \pm 0,04^{**}$                       | $0,92 \pm 0,03$   | $1,12 \pm 0,05^{**}$ | $0,99 \pm 0,04^*$ | $0,88 \pm 0,03^*$    |
| 4      | $0,89 \pm 0,05^{**}$                       | $1,04 \pm 0,04^*$ | $1,26 \pm 0,03^{**}$ | $1,24 \pm 0,04$   | $0,96 \pm 0,05^{**}$ |
| 5      | $0,86 \pm 0,05^{**}$                       | $0,99 \pm 0,03^*$ | $1,22 \pm 0,04^{**}$ | $1,19 \pm 0,03$   | $0,92 \pm 0,04^{**}$ |
| 6      | $0,87 \pm 0,05^{**}$                       | $0,95 \pm 0,04$   | $1,17 \pm 0,04^{**}$ | $1,19 \pm 0,04^*$ | $0,91 \pm 0,04^*$    |

Примечания: при сравнении с предыдущим показателем \* -  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

Таблица 3

**Содержание VEGF (пг/мл) в плазме крови экспериментальных животных после ИМ и трансплантации ММСК, кММСК, а также введения Г-КСФ**

| Группа | Время после ИМ |                 |                  |                 |                 |
|--------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|        | 1 ч            | 6 ч             | 1 сут            | 7 сут           | 30 сут          |
| 1      | 66,98 ± 12,47  | 66,98 ± 12,47   | 66,98 ± 12,47    | 66,98 ± 12,47   | 66,98 ± 12,47   |
| 2      | 69,23 ± 12,45  | 88,21 ± 11,21*  | 92,13 ± 18,3*    | 82,13 ± 19,3*   | 68,72 ± 21,11   |
| 3      | 70,21 ± 11,36  | 126,72 ± 24,05* | 220,45 ± 22,13*  | 134,89 ± 25,24  | 89,74 ± 21,38   |
| 4      | 71,42 ± 13,45  | 134,86 ± 28,11* | 288,22 ± 23,46** | 189,57 ± 28,47* | 132,74 ± 19,87* |
| 5      | 69,88 ± 13,21  | 128,7 ± 19,21*  | 265,9 ± 20,11**  | 151,2 ± 24,21*  | 102,3 ± 14,21*  |
| 6      | 70,47 ± 12,42  | 129,62 ± 19,25* | 249,32 ± 19,26*  | 164,72 ± 21,36* | 91,63 ± 19,44*  |

Примечания: при сравнении с предыдущим показателем \* -  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

Таблица 4

**Концентрация FGF в плазме крови (пг/мл) экспериментальных животных после ИМ и трансплантации ММСК, кММСК, а также введения Г-КСФ**

| Группа | Срок после ИМ   |                   |                   |                  |                |
|--------|-----------------|-------------------|-------------------|------------------|----------------|
|        | 1 ч             | 6 ч               | 1 сут             | 7 сут            | 30 сут         |
| 1      | 19,98 ± 12,99   | 19,98 ± 12,99     | 19,98 ± 12,99     | 19,98 ± 12,99    | 19,98 ± 12,99  |
| 2      | 24,56 ± 8,52    | 36,77 ± 12,11     | 37,2 ± 13,21      | 29,3 ± 9,21      | 21,12 ± 6,43   |
| 3      | 98,12 ± 13,11** | 487,35 ± 62,13*** | 52,8 ± 16,47***   | 47,12 ± 5,22*    | 32,56 ± 6,42*  |
| 4      | 97,45 ± 12,12** | 532,44 ± 47,23*** | 348,13 ± 35,19**  | 127,23 ± 11,35** | 33,48 ± 5,41** |
| 5      | 98,25 ± 11,14** | 492,23 ± 14,25*** | 347,34 ± 28,23**  | 86,32 ± 12,33**  | 28,22 ± 6,72*  |
| 6      | 97,36 ± 12,2**  | 499,27 ± 43,21*** | 289,42 ± 22,56*** | 54,33 ± 11,23*   | 34,21 ± 4,25*  |

Примечания: при сравнении с предыдущим показателем \* -  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Влияние трансплантации ММСК и кММСК и введения Г-КСФ на содержание FGF после ИМ**

**ИМ.** FGF оказался более чувствительным к повреждению сердечной мышцы, чем VEGF, а его плазменная концентрация в группе III уже через 1 ч после инфаркта увеличилась почти в 5 раз. К 6 ч наблюдения количество FGF возросло еще в 5 раз, достигнув величины  $487,35 \pm 62,13$  пг/мл. Через сутки содержание FGF уменьшилось почти в 9 раз — до  $52,8 \pm 16,47$  пг/мл. В последующие дни месяца наблюдений концентрация фактора роста фибробластов имела тенденцию к снижению (табл. 4).

**ММСК.** В группе животных с трансплантацией ММСК (IV) через 6 ч после ИМ наблюдалось повышение концентрации FGF почти в 6 раз. В последующие 7 сут содержание FGF уменьшалась, но по абсолютной величине концентрация этого фактора роста была в 6,5 и 2,7 раза больше через 1 и 7 сут, соответственно. К 30 сут величина данного показателя не отличалась от значения такового в группе с ИМ без лечения.

**кММСК.** По аналогии, в группе с трансплантацией кММСК, отмечается повышение FGF во все сроки эксперимента по сравнению с нормой. Однако, в срок 7 и 30 суток, он значительно ниже, чем в группе с трансплантацией ММСК.

**Г-КСФ.** После введения Г-КСФ наблюдалось повышение концентрации FGF, но так же, как и в группе с кММСК, содержание фактора роста было ниже, чем в группе с трансплантацией ММСК. Через 1 сут отмечалось значительное снижение

концентрации FGF, возвращение к исходному уровню на 7 сут, и достижение нормальных значений через 30 сут.

Наиболее важной функцией FGF в организме является стимуляция роста эндотелиальных клеток и их организация в трубчатую структуру. Кроме того, различные фракции FGF участвуют в образовании соединительной ткани. После ИМ данный фактор повышался только в первые 6 ч, а затем значительно снижался, что свидетельствовало о его кратковременном участии в неоваскулогенезе. Наибольшая концентрация FGF отмечалась после трансплантации ММСК. В этой группе животных выявлен наиболее интенсивный и длительный эффект. Из табл. 4 следует, что под действием Г-КСФ содержание FGF также возрастало, а по выраженности и длительности действие этого фактора роста напоминало действие кММСК.

**Влияние трансплантации ММСК и кММСК, а также введения Г-КСФ на содержание ЭТ-1 после инфаркта миокарда**

Увеличение содержания ЭТ-1 наблюдалось у животных во всех экспериментальных группах. Даже в группе ложнопериорированных животных (торакотомия) выявлено увеличение концентрации ЭТ-1 с пиком на 6 и 24 ч —  $7,8 \pm 0,4$  моль/мл и  $8,1 \pm 0,3$  моль/мл соответственно. Наибольшие величины ЭТ-1 отмечены через сутки в III группе, в которой после ИМ терапия не проводилась (табл. 5).

**ММСК.** В группе с трансплантацией ММСК отмечается повышение ЭТ-1 в срок 1–6 часов после моделирования ИМ. Однако к 1 суткам идет значительное снижение данного цитокина, которое более выражено к 7 сут. К 30 суткам не было отличий от группы с ИМ без лечения.

**кММСК.** В сроки до 1 суток ЭТ-1 в данной группе по концентрации не отличался от группы с трансплантацией ММСК. Однако на 1-е и 7-е сутки концентрация ЭТ-1 была выше на 1 моль/мл, что является существенным для усиления ишемии тканей, но тем не менее ниже, чем при ИМ без лечения.

**Г-КСФ.** ЭТ-1 в данной группе не имел отличия по показателям с группой ИМ без лечения, кроме контрольного изменения в срок — 7 сут, где он значительно ниже.

Использование ММСК и кММСК в 4 и 5 группах оказалось эффективным методом устранения избыточного накопления ЭТ-1 в плазме крови. В 6 группе концентрация ЭТ-1 в 1 и 7 сутки была меньше чем в 3 группе, однако различий в начальные и конечные сроки эксперимента не было. Следует отметить, что отмечается четкая отрицательная обратная связь между ЭТ-1 и оксидом азота.

### **Влияние трансплантации ММСК и к ММСК и введения Г-КСФ на насосную функцию сердца после инфаркта миокарда.**

Нарушения функционального состояния левого желудочка (конечный диастолический и систолический внутренние диаметры левого желудочка, ударный объем (УО), а также фракции укорочения (ФУ) и выброса — ФВ) были изучены с помощью УЗИ.

**ММСК.** Показано, что ФВ в группе с трансплантацией ММСК равняется  $65 \pm 4\%$  против  $48 \pm 5\%$  в группе животных без лечения ( норма для крыс  $78 \pm 6\%$ ). УО после ИМ уменьшался с  $0,25 \pm 0,04$  мл до  $0,13 \pm 0,03$  мл (при  $t=2,4$ ;  $p<0,05$ ), а в группе с трансплантацией ММСК его величина не отличалась от нормы и составляла  $0,24 \pm 0,02$  мл ( $t=0,22$ ;  $p>0,05$ ).

**кММСК.** Динамика показателей насосной функции сердца после ИМ группе с трансплантацией кММСК была схожей с предыдущей (ММСК). Следует отметить, что у животных с кММСК также не наблюдалось расширения полости левого желудочка, как в систолу, так и в диастолу. Известно, что данные показатели являются самыми информативными в прогнозе развития сердечной недостаточности после ИМ. Вместе с тем, в этой группе животных отмечалось снижение фракции выброса и укорочение левого желудочка по сравнению с группой с трансплантацией ММСК.

**Г-КСФ.** В группе животных с введением Г-КСФ основные показатели насосной функции сердца не отличались от таковых у крыс с ИМ без лечения.

### **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Результаты сравнительного анализа эффектов трансплантации мезенхимальных и коммитированных мезенхимальных стволовых клеток, а также введения Г-КСФ свидетельствуют о преимуществе клеточной кардиомиопластики

ММСК и кММСК. После введения ММСК в кровоток они эмигрировали в зону ишемизированного миокарда. Показано, что в формирующемся рубце крыс-самок определяются клетки с наличием Y-хромосомы в ядре, то есть потомки пересаженных ММСК. Клетки с Y-хромосомой также выявлялись среди эндотелиальных и других клеток стенки формирующихся сосудов, что является доказательством «хоуминг»-эффект ММСК в зону ИМ и их дифференцировка в клетки эндотелия и фибробластов. После введения ММСК усиливалась васкуляризация зоны инфаркта, что приводило к уменьшению ишемии в пограничных с инфарктом зонах, а также к уменьшению числа поврежденных КМЦ. Через 30 сут после ИМ увеличилось содержание сосудов в зоне ишемии миокарда в 6 раз по сравнению с животными, которым ММСК не вводились.

После клеточной терапии ММСК в зоне ишемии миокарда удельный объем участка инфаркта уменьшался в 2,5 раза. Процесс рубцевания поврежденной сердечной мышцы завершался на 21 день после инфаркта. На 30 сут в миокарде наблюдалось двукратное уменьшение площади рубца, а также снижение в рубце доли клеток соединительной ткани почти в 2 раза — с 34 % до 18 %.

Анализ динамики факторов роста и цитокинов в крови в раннем периоде ремоделирования миокарда после инфаркта показал, что вероятнее всего ММСК костного мозга выступают в качестве их индукторов. Обращает на себя внимание, что после введения ММСК наиболее выраженными были изменения концентрации VEGF и оксида азота. Так, через 1 сут после ИМ и введения ММСК отмечалось повышение концентрации VEGF в 3,3 раза. В последующем она снижалась, оставаясь повышенной в течение 30 сут. В течение первых 7 сут концентрация оксида азота в сыворотке крови устойчиво превышала контрольные значения в 1.4 раза.

Содержание FGF и ЭТ-1 было повышенным только в течение первых 7 дней после ИМ и кардиоластики. Так, концентрация FGF в 1-е сут после кардиоластики ММСК увеличилась в 3,6 раза, а затем снизилась, оставаясь повышенным в течение 7 сут. Концентрация ЭТ-1 на протяжении первой недели после кардиоластики ММСК возрастала, но она была наименьшей по сравнению с животными контрольных групп.

Коммитацией ММСК достигалась их преддифференцировка в кардиомиоцитарном направлении. Можно было полагать, что эта процедура уменьшит роль кММСК как индукторов факторов роста и цитокинов. При использовании кММСК эффекты были схожими с ММСК. Площадь инфаркта миокарда у крыс уменьшалась в 4 раза, а размер постинфарктного рубца снижался более, чем в 2 раза. Обращает на себя внимание, что в структуре постинфарктного рубца в 2 раза уменьшилась доля соединительной ткани. Исследование удельного количества сосудов в миокарде показало, что после введения кММСК плотность васкуляризации сердечной мышцы возросла почти в 5 раз, а количество сосудов в рубце увеличилось практически в 6 раз. Увеличение васкуляризации миокарда и уменьшение доли соединительной ткани в зоне ИМ сочеталось с ростом доли сохранных КМЦ.

Таблица 5

**Концентрация ЭТ-1 в плазме крови (моль/мл)  
экспериментальных животных после ИМ  
и трансплантации ММСК, кММСК, а также введения Г-КСФ**

| Группа | Срок после ИМ |            |             |            |            |
|--------|---------------|------------|-------------|------------|------------|
|        | 1 ч           | 6 ч        | 1 сут       | 7 сут      | 30 сут     |
| 1      | 5,2±0,4       | 5,2±0,4    | 5,2±0,4     | 5,2±0,4    | 5,2±0,4    |
| 2      | 7,1±0,3       | 7,8±0,4*   | 8,1±0,3*    | 6,5±0,3    | 5,5±0,3    |
| 3      | 10,6±0,7***   | 12,8±0,5*  | 12,9±0,4    | 8,8±0,3*** | 5,3±0,4*** |
| 4      | 10,4±0,5***   | 12,8±0,6** | 9,1±0,3***  | 6,9±0,4*** | 5,1±0,2*** |
| 5      | 10,4±0,6***   | 12,9±0,7** | 10,1±0,3*** | 7,3±0,4*** | 5,0±0,3*** |
| 6      | 10,5±0,5***   | 12,8±0,6*  | 11,2±0,3*   | 7,9±0,4*** | 5,2±0,2*** |

Примечания: при сравнении с предыдущим показателем \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Анализ динамики факторов роста и цитокинов в крови в раннем периоде ремоделирования миокарда после инфаркта показал, что введение кММСК приводило к повышению содержания оксида азота и VEGF в крови в такой же степени, как и ММСК. Увеличение концентрации FGF после кардиоластики кММСК сочеталось с уменьшением содержания ЭТ-1.

Под влиянием Г-КСФ происходило усиление васкуляризации, но оно не сочеталось с увеличением сохранности мышечных волокон. Введение Г-КСФ приводило к повышению концентраций оксида азота и VEGF подобных тем, которые наблюдали в группах с клеточной трансплантацией. После введения Г-КСФ наблюдалось повышение концентрации FGF, но так же, как и в группе с кММСК, содержание фактора роста было ниже, чем в группе с трансплантацией ММСК. Г-КСФ не влиял уровень ЭТ-1, а концентрация последнего практически не отличалась от содержания этого пептида в группе животных с ИМ без лечения.

Результаты исследования свидетельствуют, что терапевтические эффекты после кардиоластики ММСК не связаны с трансдифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток

в КМЦ. Показано, что Y- метка определяется только в клетках (эндотелиоциты, фибробласты), которые участвуют в процессах васкуляризации миокарда. Подтверждается точка зрения, согласно которой ключевая роль в восстановлении миокарда после острого ишемического повреждения принадлежит проангиогенным и кардиопротективным факторам роста и цитокинам, концентрация которых под влиянием ММСК увеличивается. Результаты анализа динамики содержания оксида азота и VEGF в плазме крови у крыс разных групп свидетельствовали, что трансплантация ММСК, кММСК, а также введение Г-КСФ вызывают увеличение концентрации факторов, обладающих вазодилаторным и ангиогенным (VEGF) эффектами. Доказано, что повышенный уровень эндотелина-1 в крови напрямую связан с увеличением частоты развития ишемии и инфарктов миокарда [20]. ЭТ-1 является мощным эндогенным вазоконстриктором, эффект которого в 100 раз превышает действие норадреналина и в 10 раз — ангиотензина II. Под влиянием ММСК и кММСК концентрация этого вазоактивного пептида уменьшалась.

Активация проангиогенных и кардиопротективных механизма была направлена на ликвидацию последствий ишемии миокарда и усиление процессов регенерации поврежденного миокарда. После ИМ наблюдалась схожая реакция этих веществ, но повышение их концентрации было кратковременным и явно недостаточным для восстановления сосудистого русла и усиления кровотока в зоне ишемического поражения миокарда.

УЗИ оценка функционального состояния миокарда после инфаркта показала, что в сроки от 1 месяца отмечалось истончение пораженного сегмента миокарда. Визуализировалось нарушение подвижности стенки: гипокинезия, акинезия или дискинезия. Сегменты стенки противоположной пораженной при остром инфаркте миокарда были, как правило, компенсаторно гиперкинетичными. У некоторых животных с ИМ выявлялись аневризмы левого желудочка, в виде выпячивания «молчащей» стенки. Также отмечалось угнетение насосной функции левого желудочка в виде уменьшения ударного объема и сердечного выброса. Определялась дилатация полостей сердца, проявляющаяся в увеличении конечного диастолического и увеличении конечного систолического внутреннего диаметра левого желудочка.

Таблица 6

**Показатели насосной функции сердца у крыс после ИМ и введения ММСК, кММСК и Г-КСФ**

| Показатель | Группа 1    | Группа 2    | Группа 3   | Группа 4    | Группа 5      | Группа 6      |
|------------|-------------|-------------|------------|-------------|---------------|---------------|
| LVIDd, mm  | 6,16±0,12** | 6,18±0,13** | 7,19±0,16* | 6,18±0,11** | 6,29±0,15*,** | 6,79±0,16*,** |
| LVIDs, mm  | 2,82±0,18*  | 2,84±0,4**  | 3,82±0,11* | 2,85±0,14** | 2,91±0,12**   | 3,51±0,14*    |
| FS, %      | 45,3±1,7**  | 44,8±1,4**  | 26,8±0,8*  | 45,0±0,9**  | 43,7±0,11**   | 28,8±0,8*,**  |
| EF, %      | 76,9±2,5**  | 75,7±2,4**  | 55,3±3,4*  | 75,8±3,2**  | 71,9±2,7*,**  | 56,7±4,1*     |
| SV, ml     | 0,25±0,08** | 0,22±0,05** | 0,13±0,03* | 0,24±0,07** | 0,23±0,03**   | 0,14±0,03*    |

Примечание: статистическая достоверность показателей представлена в тексте. LVIDd — (конечный диастолический внутренний диаметр левого желудочка); LVIDs — (конечный систолический внутренний диаметр левого желудочка); FS — (ФУ, фракция укорочения); EF — (ФВ, фракция выброса); SV — (УО, ударный объем). \* — достоверность различий между изучаемым показателем и 1 группой животных; \*\* — достоверность различий между изучаемым показателем и 3 группой животных.

Наилучшие результаты восстановления насосной функции сердца после инфаркта миокарда наблюдались при кардиомиопластике ММСК. По данным УЗИ наиболее близкой к нормальным показателям была группа животных с внутривенным введением культуры ММСК. Введение Г-КСФ на насосную функцию сердца после ИМ не влияло. Последний факт является очень важным аргументом в пользу представления о ведущей роли ангиогенных и кардиопротективных механизмов в восстановлении поврежденного миокарда после кардиомиопластики мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования дают основание считать, что регенерационный потенциал поврежденного сердца при инфаркте миокарда сердца можно существенно повысить двумя путями: 1) усилением реваскуляризации и кровоснабжения зоны повреждения и повышением устойчивости КМЦ к ишемии путем поддержания протективно направленного профиля факторов роста и цитокинов, а также 2) увеличением доставки «пластического материала» за счет повышения концентрации собственных ММСК в системе циркуляции и оптимизации «хоуминг-эффекта».

К перспективным методам терапии миокарда в первом направлении можно отнести заключение ММСК в проницаемые для цитокинов и факторов роста и защищенные от иммунокомпетентных клеток микробиоконтейнеры с последующей их доставкой в сердечную мышцу. Для повышения концентрации собственных ММСК в крови в эксперименте и в клинике можно использовать инъекции Г-КСФ, лазерные и ультразвуковые воздействия на костный мозг [4, 12, 19].

Однако результаты этих исследований пока не представляется возможным рассматривать как однозначные. Оценка клинических эффектов клеточной терапии в раннем периоде ремоделирования миокарда после инфаркта у пациентов не совпадает с результативностью экспериментальной терапии поврежденного миокарда у экспериментальных животных — они более скромные, а порой не выявляются вообще. Этот факт еще раз подтверждает, что прямой перенос результатов экспериментальных исследований в клинику без учета всего многообразия патогенеза острой и хронической патологии у человека некорректен; более того, это может дискредитировать сам подход использования стволовых клеток для оптимизации процессов регенерации при различных видах патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Соколов Ю.М. Новые показания для реваскуляризации миокарда в современной кардиологии. *Серце і судини*. 2012; 2: 24–7.
- Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко О.М. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. К.: Наукова думка; 2008.
- Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Биологические резервы костного мозга и коррекция органных дисфункций. М.; 2009.
- Mykhaylichenko V.Yu., Kubyskin A.V., Samarin S.A. et al. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology*. 2016; 2–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2016.04.002>
- Абсеитова С.Р., Балабаева А.Б. Возможности экстракорпоральной кардиологической ударно-волновой терапии в лечении пациентов с возвратной стенокардией после реваскуляризации миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(6) приложение № 1: 14–15.
- Ларионов П.М., Сергеевичев Д.С., Чернявский А.М. и др. Ангиоматоз и эктопическая оксификация в миокарде собак после интрамиокардиальной имплантации клеток мононуклеарной фракции аутологичного костного мозга при моделировании ишемической болезни сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 147(5): 576–82.
- Рахмат-Заде Т.М., Скридлевская Е.А., Конопляников А.Г. и др. Аутологичные культивированные костно-мозговые стволовые клетки в хирургическом лечении хронической сердечной недостаточности. *Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*. 2007; 8(6): 297.
- Калигин М. С. Клетки-мишени фактора стволовых клеток во внутренних органах человека в ходе онтогенеза. Автореф. дис... кан. мед. наук. Казань; 2009.
- Карпов А.А., Успенская Ю.К., Ваулина Д.Д. Роль мезенхимных стволовых клеток в терапии ишемического повреждения сердца. *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2012; 10: 30–8.
- Bai X., Kai Pinkernell, Yao-Hua Song et al. Genetically selected stem cells from human adipose tissue express cardiac markers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007; 353: 665–71.
- Keith M.C., Boli R. String theory of c-kit(pos) cardiac cells: a new paradigm regarding the nature of these cells that may reconcile apparently discrepant results. *Circ. Res*. 2015; 116: 1216–30.
- Михайличенко В.Ю., Самарин С.А. Обоснование эффективности различных видов кардиомиопластики при инфаркте миокарда в эксперименте. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014; 4: 73–81.
- Ахмедов Ш. Д., Бабокин В.Е., Дьякова М.Л. и др. Клинико-экспериментальное клеточные технологии в гибридных операциях лечения хронической сердечной недостаточности. IV Всероссийский съезд трансплантологов им. акад. В. И. Шумакова: тезисы докладов. М.; 2008: 226–7.
- Laugwitz K.-L., Moretti A., Lam J. et al. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature*. 2005; 433: 647–53.
- Toma C., Pittenger M.F., Cahill K.S. et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002; 105(1): 93–8.
- Jiang W., Ma A., Wang T. et al. Homing and differentiation of mesenchymal stem cells delivered intravenously to ischemic myocardium in vivo: a time-series study. *Pflügers Arch*. 2006; 453(1): 43–52.



17. Noiseux N., Gnechi M., Lopez-Illasaca M. et al. Mesenchymal stem cells overexpressing Akt dramatically repair infarcted myocardium and improve cardiac function despite infrequent cellular fusion or differentiation. *Mol. Ther.* 2006; 14(6): 840–50.
18. Gnechi M., He H., Noiseux N. et al. Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell mediated cardiac protection and functional improvement. *FASEB J.* 2006; 20(6): 661–9.
19. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8(4): 315–7.
20. Tonnessen T., Gaiad A., Saleh, D. et al. Increased in vivo expression and production of endothelin-1 by porcine cardiomyocytes subjected to ischemia. *Circulation research.* 1995; 76: 767–72.

## REFERENCES

1. Sokolov YU.M. Novye pokazaniya dlya revaskulyarizatsii miokarda v sovremennoy kardiologii. [New indications for myocardial revascularization in modern cardiology]. *Serce i sudini.* 2012; 2: 24–7. (in Russian).
2. Mojbenko A.A., Dosenko V.E., Parhomenko O.M. Endogennye mekhanizmy kardioprotektsii kak osnova patogeneticheskoy terapii zabolevaniy serdtsa. [Endogenous mechanisms of cardioprotection as a basis for pathogenetic therapy of heart diseases]. K.: Naukova dumka; 2008. (in Russian).
3. SHumakov V.I., Onishchenko N.A. Biologicheskie rezervy kostnogo mozga i korrektsiya organnykh disfunktsiy. [Bone marrow biological reserves and correction of organ dysfunctions]. M.; 2009. (in Russian).
4. Mykhaylichenko V.Yu., Kubyskin A.V., Samarin S.A. et al. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology.* 2016: 2–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2016.04.002>
5. Abseitova S.R., Balabayeva A.B. Vozmozhnosti esktrakorporal'noy kardiologicheskoy udarno-volnovoy terapii v lechenii patsiyentov s vozvratnoy stenokardiyey posle revaskulyarizatsii miokarda. [Possibilities of extracorporeal cardiologic shock wave therapy in the treatment of patients with recurrent angina pectoris after myocardial revascularization]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2008; 7(6) prilozheniye № 1: 14–15. (in Russian).
6. Larionov P.M., Sergeevichev D.S., Chernyavskiy A.M. i dr. Angiomatoz i ektopicheskaya ossifikatsiya v miokarde sobak posle intramiokardial'noy implantatsii kletok mononuklearnoy fraktsii autologichnogo kostnogo mozga pri modelirovanii ishemicheskoy bolezni serdtsa. [Angiomatosis and ectopic ossification in the dog's myocardium after intramyocardial implantation of autologous bone marrow mononuclear fraction cells in modeling coronary heart disease]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2009; 147(5): 576–82. (in Russian).
7. Rakhmat-Zade T.M., Skridlevskaya Ye.A., Konoplyanikov A.G. i dr. Autologichnyye kul'tivirovannyye kostno-mozgovyye stvolovyye kletki v khirurgicheskom lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. [Autologous cultured bone marrow stem cells in the surgical treatment of chronic heart failure]. *Byull. NTSSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN.* 2007; 8(6): 297. (in Russian).
8. Kaligin M. S. Kletki-misheni faktora stvolovykh kletok vo vnutrennikh organakh cheloveka v khode ontogeneza. [Target cells of stem cell factor in human internal organs during ontogenesis]. *Avtoref. dis... kan. med. nauk. Kazan';* 2009. (in Russian).
9. Karpov A.A., Uspenskaya YU.K., Vaulina D.D. Rol' mezenkhimnykh stvolovykh kletok v terapii ishemicheskogo povrezhdeniya serdtsa. [The role of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic heart damage *Byulleten' federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im.* V.A. Almazova. 2012; 10: 30–8. (in Russian).
10. Bai X., Kai Pinkernell, Yao-Hua Song et al. Genetically selected stem cells from human adipose tissue express cardiac markers. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2007; 353: 665–71.
11. Keith M.C., Boli R. String theory of c-kit(pos) cardiac cells: a new paradigm regarding the nature of these cells that may reconcile apparently discrepant results. *Circ. Res.* 2015; 116: 1216–30.
12. Mikhaylichenko V.YU., Samarin S.A. Obosnovaniye effektivnosti razlichnykh vidov kardiomioplastiki pri infarkte miokarda v eksperimente. [Justification of the effectiveness of various types of cardiomyoplasty in myocardial infarction in the experiment]. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2014; 4: 73–81. (in Russian).
13. Akhmedov SH. D., Babokin V.Ye., D'yakova M.L. i dr. Kliniko-eksperimental'noye kletochnyye tekhnologii v gibridnykh operatsiyakh lecheniya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. [Clinical and experimental cell technology in hybrid operations for the treatment of chronic heart failure]. *IV Vserossiyskiy s»yezd transplantologov im. akad. V. I. Shumakova: tezisy dokladov.* M.; 2008: 226–7. (in Russian).
14. Laugwitz K.-L., Moretti A., Lam J. et al. Postnatal isl1+ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature.* 2005; 433: 647–53.
15. Toma C., Pittenger M.F., Cahill K.S. et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation.* 2002; 105(1): 93–8.
16. Jiang W., Ma A., Wang T. et al. Homing and differentiation of mesenchymal stem cells delivered intravenously to ischemic myocardium in vivo: a time-series study. *Pflügers. Arch.* 2006; 453(1): 43–52.
17. Noiseux N., Gnechi M., Lopez-Illasaca M. et al. Mesenchymal stem cells overexpressing Akt dramatically repair infarcted myocardium and improve cardiac function despite infrequent cellular fusion or differentiation. *Mol. Ther.* 2006; 14(6): 840–50.
18. Gnechi M., He H., Noiseux N. et al. Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell mediated cardiac protection and functional improvement. *FASEB J.* 2006; 20(6): 661–9.
19. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8(4): 315–7.
20. Tonnessen T., Gaiad A., Saleh, D. et al. Increased in vivo expression and production of endothelin-1 by porcine cardiomyocytes subjected to ischemia. *Circulation research.* 1995; 76: 767–782.

УДК 167.7+577.112.083.3+612.017.1+616.9+616-056+616-71+616-073.43+616-074/-078

## УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ — ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

© Юрий Алексеевич Митин<sup>1</sup>, Владимир Леонидович Пастушенков<sup>2</sup>, Алексей Никонорович Дрыгин<sup>3</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6<sup>2</sup> Акционерное Общество «ЛОМО» 194044, Санкт-Петербург, Чугунная ул., 20<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Алексей Никонорович Дрыгин — заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор, E-mail: 9112286592@mail.ru

**Резюме.** В статье представлены данные, характеризующие влияние ультразвукового воздействия на биологические объекты сыворотки крови. Детально рассмотрены биофизические и медицинские аспекты реакции тканей при ультразвуковом воздействии, в том числе процессы диссоциации иммунных комплексов, сопровождающиеся появлением антител и антигенов, ранее находившихся в связанном состоянии и недоступных для выявления лабораторными методами. На примере ВИЧ-инфекции показана перспективность использования ультразвука в лабораторной диагностике.

**Ключевые слова:** ультразвук, циркулирующие иммунные комплексы, диссоциация, лабораторная диагностика, ВИЧ-инфекция, антитела, антигены.

## ULTRASONIC IMPACT UPON BIOLOGICAL OBJECTS OF BLOOD SERUM — A PROMISING APPROACH IN CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

© Yuri A. Mitin<sup>1</sup>, Vladimir L. Pastushenkov<sup>2</sup>, Alexey N. Drygin<sup>3</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy by S.M. Kirov 194044, St. Petersburg, Academician Lebedev str., 6<sup>2</sup> LOMO Joint Stock Company 194044, St. Petersburg, Cast-iron str., 20<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact Information:** Alexey N. Drygin — MD, PhD, Dr Med Sci, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Research Center Head. E-mail: 9112286592@mail.ru

**Abstract.** Data describing the effects of ultrasound upon biological objects of blood serum is analyzed in the paper. Biophysical as well as medical aspects of tissue reactions caused by ultrasound are considered in fine detail including the immune complexes' dissociation processes accompanied by releasing of antibodies and antigens that used to be present in bound form and have been inaccessible for revelation by means of laboratory tests. The prospects of using ultrasonic techniques in laboratory diagnostics are presented using HIV-infection as an example.

**Key words.** Ultrasound, circulating immune complexes, dissociation, laboratory diagnostics, HIV-infection, antibodies, antigens

Реакция организма на проникновение патогенов во внутреннюю среду приводит к активации главной защитной системы — иммунной. Эта система реализуется с помощью механизмов врожденного и приобретенного (адаптивного) им-

мунитета. Иммунные процессы при врожденном иммунитете основаны на специфическом распознавании паттернов патогенности, обладающих свойствами чужеродности. При адаптивном иммунитете происходит распознавание антигенов с



помощью рецепторов лимфоцитов и различных специфических антител. Адаптивный иммунитет имеет преимущество, отсутствующее у врожденного иммунитета — способность защищать организм от агрессии изнутри, т.е. от злокачественных новообразований.

Таким образом, при соединении антигенов со специфическими к ним антителами образуются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Кроме двух основных компонентов ЦИК (антигенов и специфических к ним антител) в состав иммунных комплексов могут включаться молекулы, способные связываться с определенными участками уже связанных с антигеном антител. Это могут быть молекулы белков системы комплемента или антиглобулиновые факторы. Формирование, в процессе взаимодействия различных антигенов, аллергенов с антителами иммунных комплексов, представляет собой важный иммунологический феномен, в значительной степени определяющий течение патологического процесса при различных заболеваниях. Этот процесс, при вирусных инфекциях, например, служит одним из механизмов нейтрализации биологической активности вирусов [1]. В одних случаях это происходит с участием белков системы комплемента, что приводит к необратимым изменениям в структуре вирусных частиц и потере ими инфекционности. В других случаях нейтрализация происходит путем пространственной блокады молекулами антител поверхности вируса. В такой капсуле, состоящей из молекул антител, вирусы сохраняют свою структуру и после диссоциации ЦИК вновь обретают способность инфицировать чувствительные к ним клетки.

Разнообразие факторов, способных влиять на прочность комплексов и индуцировать их диссоциацию (дезинтеграцию) объясняется гетерогенным характером связей, принимающих участие во взаимодействии вирусных антигенов с антителами. Возникающая в естественных условиях диссоциация ЦИК рассматривается как одна из причин формирования так называемой персистирующей инфекционной фракции, способствующей развитию хронических форм вирусных заболеваний.

Взаимодействие вирусных антигенных детерминант со специфическими антителами осуществляется при помощи всех видов связей, характерных для белковых молекул: водородных, ван-дер-ваальсовых дисперсионных сил притяжения, электростатического притяжения, возникающего между положительно и отрицательно заряженными группами, дипольных сил и гидрофобных связей. Эти связи характеризуются незначительной энергией и действуют на минимальном расстоянии. В связи с этим прочность иммунных комплексов зависит от числа таких связей и определяется пространственной комплементарностью эпитопа (активного центра) антигена и активного центра антитела. На прочность таких иммунных комплексов влияет уровень активной диффузии, возрастающий для белковых молекул при температуре 37 °С и выше. К таким же последствиям приводит и изменение рН среды ниже 6,0 или выше 8,5, что, однако, сказывается не только на межмолекулярных связях, но и на изменении конформации биомолекул, снижая, например,

возможность иммунного реагирования антител со специфическими антигенами.

Ранняя диагностика инфекционных, онкологических, аутоиммунных, аллергических заболеваний одинаково важна как для здоровья пациента, так и для всего общества. В случае с тяжелыми, смертельно опасными заболеваниями, такими как, например, ВИЧ-инфекция, чем раньше будет установлен диагноз, тем эффективнее будет терапия и раньше может быть остановлено распространение инфекции [2]. Наиболее распространенным сегодня методом для проведения скрининговых исследований по диагностике ВИЧ-инфекции является иммуноферментный анализ (ИФА), позволяющий определять антигены ВИЧ и антитела к ВИЧ. Для подтверждения специфичности полученных результатов исследований используются экспертные методы, в частности иммунный блотинг. В основе реакций ИФА, используемого для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции, лежит связывание иммобилизованных на микропланшетах вирусных антигенов со свободными антителами, находящимися в сыворотке больных ВИЧ-инфекцией, с последующим выявлением образовавшегося комплекса антиген-антитело с помощью проявляющей системы, в качестве которой используются антивидовые антитела, конъюгированные с ферментной меткой и субстрат, изменяющий цвет раствора при положительной реакции (наличии специфических антител к ВИЧ). Качественная оценка результатов ИФА предполагает наличие двух вариантов ответа: положительного (выявлены антитела к ВИЧ) и отрицательного (не выявлены антитела к ВИЧ). Однако, при лабораторном обследовании пациента на ВИЧ-инфекцию возможно получение ложноотрицательных результатов, т.е. когда инфицирование пациента уже произошло, однако результат исследования на антитела к ВИЧ отрицательный [3]. Это явление может иметь место в период так называемого «серологического окна», возникающего на ранних этапах инфекции, когда инфицирование произошло относительно недавно, уровень антител низкий и образовавшиеся антитела связавшись с антигенами ВИЧ, образуют иммунные комплексы [4]. В составе таких комплексов антитела к ВИЧ становятся недоступными для выявления. Эти же процессы могут наблюдаться и в терминальной стадии ВИЧ-инфекции, когда уровень антител ниже или равен уровню антигенов, что приводит к связыванию всех или подавляющего большинства свободных антител в иммунные комплексы, затрудняя выявление их с помощью ИФА [5]. Есть ли возможность воздействия на ЦИК с целью выделения из их состава антигенов и антител? Такие подходы, основанные на воздействии на ЦИК, существуют. Факторами, влияющими на состояние ЦИК являются, прежде всего, температура и различные химические вещества (кислоты, щелочи). Однако в результате их действия возникают значительные, иногда необратимые, нарушения структуры макромолекул, в результате чего они теряют свою биологическую активность. Наиболее щадящим действием обладает ультразвук. Использование ультразвука (УЗ) в

различных медицинских целях обусловлено его свойствами оказывать направленное воздействие в виде полей или пучков, на биологические объекты. В медицинском ультразвуке, как и в других областях акустики, практический интерес к использованию направленных полей обусловлен, с одной стороны, возможностью их избирательного воздействия на определенный участок биологической ткани или другой среды, например жидкости, а с другой стороны, возможностью принимать отраженный сигнал из области пространства, на которое воздействовал ультразвук. Существовало множество наблюдений, в которых было обнаружено, что воздействие УЗ приводит к различным специфическим изменениям макромолекул в живых клетках и тканях. По-видимому, первым, кто сделал такого рода наблюдения, был Ланжевен, который в 1917 г., при проведении испытаний мощных ультразвуковых излучателей, предназначенных для поиска подводных лодок, обнаружил повреждения у рыб. Ультразвуковое происхождение таких повреждений было подтверждено в последующем работами Вуда и Лумиса [8]. В медицине ультразвук, в основном, используется для диагностических целей, осуществляемых эхографическими комплексами ультразвуковых исследований (УЗИ) или для проведения ультразвуковых терапевтических воздействий (УЗ-терапия). С целью достижения терапевтического эффекта, основанного на переходе ультразвуковой энергии в тепловую, применяются направленные, фокусированные воздействия, обусловленные преобразователями УЗ, создающими акустическое поле заданной формы. По мере глубины ткани, на которую воздействует УЗ, возникает поглощение энергии УЗ и его затухание. С целью усиления воздействия УЗ производят подбор частоты и интенсивности, добиваясь эффекта нелинейного распространения УЗ, при котором происходит перекачка энергии из основной частоты в более высокие гармоники, поглощение на которых существенно возрастает.

При воздействии ультразвука на жидкие биологические среды происходит возникновение важнейшего эффекта — кавитации, определяемой как образование одного или нескольких пузырьков газа (полостей) в объеме жидкости. Различают 2 типа кавитационной активности пузырьков: инерционная и неинерционная. Инерционная кавитация возникает, когда наполненная газом полость в жидкости сначала расширяется, а затем быстро схлопывается до размера значительно меньше начального. В месте схлопывания возникает повышение температуры и давления, а выделяющаяся энергия преобразуется: в частности возникает свечение (сонолюминесценция) и образование химически активных веществ. Неинерционная кавитация характеризуется процессами ускорения движения уже имеющихся пузырьков, искажением их поверхности, ростом размеров и пр. Процессы кавитации, возникающие в жидкой биологической среде под действием ультразвука, приводят к усилению в ней химических процессов, формированию различных радикалов, и, следовательно, к изменению состояния макромолекул, находящихся в данной биологиче-

ской среде. Возникающие химические и термодинамические явления характеризуются явлениями диссоциации макромолекул с возможностью их последующей рекомбинации, сопровождающейся явлениями хемилюминесценции [6].

В жидкой среде ультразвук может поглощаться. Рассматривая этот процесс в жидких средах организма, можно отметить, что основной вклад в поглощение принадлежит биополимерам. Научными исследованиями было установлено, что в отличие от мономеров, например аминокислот, поглощение ультразвука белковыми молекулами больше чем суммарное поглощение аминокислотами (мономерами) из которых этот белок состоит. Общепринятым является мнение, что при нормальных физиологических значениях рН наиболее существенный вклад в поглощение обусловлен, вероятно, возмущениями гидратных оболочек макромолекул или иммунных комплексов, под действием ультразвука. Результатом такого воздействия может стать разделение макромолекул, т.е. распад иммунного комплекса на его составляющие — антигены и антитела. Появление свободных антигенов и антител, ранее находившихся в связанном состоянии, может быть использовано в диагностических целях. Такие свободные антигены и антитела уже могут быть выявлены методами иммуноанализа (ИФА, иммунный блоттинг, иммунохемилюминесцентный анализ).

Недостатком существующих современных подходов лабораторной диагностики инфекционных заболеваний, является то, что объектом исследований являются только свободные антитела или антигены, находящиеся в биологических средах организма (кровь, слюна). Однако, в начальные периоды инфекционных заболеваний такие антитела недоступны для выявления, т.к. они связываются с антигеном, образуя иммунные комплексы [7]. Воздействие на иммунные комплексы, сохраняющее биологическую активность антител и антигенов, может создать новые объекты для диагностических исследований — антитела и антигены из состава иммунных комплексов.

В настоящее время отсутствуют методы выделения антител из иммунных комплексов, технологии и приборы, позволяющие осуществить этот подход. Если в этих целях использовать ультразвуковую дезинтеграцию иммунных комплексов, то возможно выявление антигенов и антител в период «серологического окна». Такой подход, основанный на ультразвуковой дезинтеграции ЦИК, может стать совершенно новым направлением в клинической лабораторной диагностике инфекционных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бартлетт Дж. Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент; 2012.
2. Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зиминова В.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. М.; 2014.
3. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Ред. В.В. Покровский. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

4. Сапрыгин Д.Б., Иванов А.М. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник. М.; 2016.
5. Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В., Винакмен Ю.А., Захаренко С.М. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней. Руководство для врачей. СПб.; 2001.
6. Coleman A.J., Draguioți E., Tiptaf R., Shotri N., Saunders J.E. Acoustic performance and clinical use of a fiberoptic hydrophone. *Ultrasound Med. Biol.*, 1998; 24: 143–151.
7. Douek D.C., Roederer M., Koup R.A. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu. Rev. Med.* 2009; 60: 471–84.
8. Wood R.W., Loomis A.L. The physical biological effects of high frequency sound waves of great intensity. *Philos mag.* 1927; 4(7): 417–436.

## REFERENCES

1. Bartlett Dzh. Gallant Dzh., Fam P. *Klinicheskie aspekty VICH-infekcii* [Clinical aspects of HIV infection]. М.: R. Valent; 2012. (in Russian).
2. Mazus A.I., Kaminskij G.D., Zimina V.N. i dr. *Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu VICH-infekcii u vzroslyh* [National clinical recommendations about diagnostics and treatment of HIV infection at adults ]. М.; 2014. (in Russian).
3. Pokrovskij V.V. *VICH-infekciya i SPID* [HIV infection and AIDS]. Red. V.V. Pokrovskij. 2-e izd., pererab. i dop. М.: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian).
4. Saprygin D.B., Ivanov A.M. *Laboratornaya diagnostika infekcionnyh boleznej*. [Laboratory diagnosis of infectious diseases]. Spravochnik. М.; 2016. (in Russian).
5. Finogeev YU.P., Lobzin YU.V., Vinakmen YU.A., Zaharenko S.M. *Kliniko-laboratornaya diagnostika infekcionnyh boleznej*. [Clinical laboratory diagnosis of infectious diseases]. Rukovodstvo dlya vrachej. SPb.; 2001. (in Russian).
6. Coleman A.J., Draguioți E., Tiptaf R., Shotri N., Saunders J.E. *Acoustic performance and clinical use of a fiberoptic hydrophone*. *Ultrasound Med. Biol.* 1998; 24: 143–151.
7. Douek D.C., Roederer M., Koup R.A. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu. Rev. Med.* 2009; 60: 471–84.
8. Wood R.W., Loomis A.L. The physical biological effects of high frequency sound waves of great intensity. *Philos mag.* 1927; 4(7): 417–436.

## ИЛЬЯ ИЛЬИЧ МЕЧНИКОВ: НАЧАЛО ПУТИ. К 175-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

© Александр Тимурович Марьянович, Марина Владиленовна Андреевская

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47.

**Контактная информация:** Александр Тимурович Марьянович — зав. кафедрой нормальной физиологии. E-mail: atm52@mail.ru

---

**Резюме.** Научные достижения Ильи Ильича Мечникова многократно описаны и широко известны. В данной статье авторы поставили перед собой задачу, не уклоняясь от упоминания его открытий и их последствий для развития науки, изложить некоторые факты, ученому сообществу менее известные, относящиеся к начальному периоду его жизни, когда происходило формирование его мировоззрения и закладывались качества, позднее приведшие его на вершины науки. Везде, где это возможно, с помощью прямого цитирования «предоставляется слово» самому Мечникову и людям, близко его знавшим. Статья описывает начало пути великого русского ученого Ильи Ильича Мечникова.

**Ключевые слова:** Илья Ильич Мечников, биография

---

## ILYA ILYICH MECHNIKOV: THE BEGINNING OF THE ROAD. ON THE OCCASION OF THE 175TH BIRTHDAY

© Alexander T. Maryanovich, Marina V. Andreevskaya

North-West State Medical University. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, 195067, St. Petersburg, Piskaryovskiy pr., 47.

**Contact Information:** Alexander T. Maryanovich — Head Department of Normal Physiology. E-mail: atm52@mail.ru

---

**Abstract.** Accomplishments of outstanding biologist I.I. Mechnikov are described over and over again and are proverbially known by everyone. However the present paper pursues a different goal: not omitting this outstanding scientists' importance for the world Biology progress we tried to focus at the facts of the beginning of his personal life less known to scientific society when his world outlook was just been formed and character feature were chiseled that later had brought him to the Everests of Science. Almost everywhere if possible we provide direct citations from his books or works of his close relatives and friends. The paper describes the very beginning of great Russian scientist I.I. Mechnikov's biography.

**Key words:** I.I. Mechnikov, biography.

---

Научные достижения нашего великого соотечественника Ильи Ильича Мечникова многократно описаны и широко известны. Здесь мы поставили перед собой задачу, не уклоняясь от упоминания его открытий и их последствий для развития науки, изложить некоторые факты, ученому сообществу менее известные, и особенно те, что относятся к начальному периоду его жизни, когда происходило формирование его мировоззрения и закладывались качества, позднее приведшие его на вершины науки. Везде, где это возможно, мы с помощью прямого цитирования «предоставляем слово» самому Мечникову и людям, близко его знавшим.

Он родился 3 (по новому стилю — 15) мая 1845 года в имении Панасовка в Харьковской губернии и через 10 дней был крещен в Покровской церкви Ново-Млинской слободы. Его родителями были отставной гвардейский офицер Илья Иванович Мечников (1810–1878) и Эмилия Львовна Мечникова (в девичестве Невахович, 1814–1879). Как и многие русские дворяне, Илья Иванович жил в столице не по средствам, поправил было свои дела женитьбой на красавице — дочери богатого негоцианта, но ее наследства хватило лишь на несколько лет. У семьи сохранилось одно незаложенное имение, куда она и переехала.

Через много лет Ольга Николаевна Белокопытова (1858–1944), вторая жена Мечникова, запишет со слов мужа: «Панасовский дом стоит немного в стороне от деревни, на холме, спускающемся к небольшому пруду. Дом похож на все малорусские помещичьи усадьбы средней руки: полуторазтажный, с двумя подъездами на переднем фасаде и пустынным двором с видом на большую дорогу. Сзади полукруглый балкон с колоннами и ступеньками, ведущими в сад. В нем — довольно жалкие клумбы цветов, фруктовые деревья, спускающиеся к пруду, винокурный завод на берегу и отлично содержавшийся огород. Внутренняя обстановка дома обыкновенная, средняя. Никакой претензии на изящество или комфорт. Мебель неуклюжая, старомодная, но не стильная, расставлена шаблонно» [6].

Кроме Ильи, в семье было еще четверо детей: Екатерина (1834–1898), Иван (1836–1881), Лев (1838–1888) и Николай (1843–1899).

Старший из братьев, Иван, окончил Училище правоведения, женился на княжне и дослужился до чина действительного статского советника. История его жизни (правда, в сильно измененном виде) послужила Л.Н. Толстому основой для повести «Смерть Ивана Ильича» (1886) — одной из недостижимых вершин русской прозы.

Лев Мечников обладал дарованиями, уступавшими разве что талантам его младшего брата Ильи. Из гимназии Льва изгнали за участие в дуэли, в Харьковском университете он стал членом революционного кружка, позднее учился в Медико-хирургической академии, одновременно посещая занятия на факультете восточных языков Петербургского университета и в Академии художеств. Физико-математический факультет того же университета он окончил экстерном. Овладел десятью европейскими языками и, кроме того, турецким, арабским, персидским и японским. Сражался в отряде Джузеппе Гарибальди (Giuseppe Garibaldi, 1807–1882), был тяжело ранен. Во время польского восстания (1863) организовал доставку пропагандистской литературы в Россию. Писал (под псевдонимами) для издаваемой А.И. Герценом (1812–1870) газеты «Колокол». Был членом I Интернационала. В 1871 году организовал помощь разгромленным парижским коммунарам. В Японии преподавал русский язык и издал на японском языке учебник геометрии. Помогал Жану Элизе Реклю (Jean Elise Reclus, 1830–1905) в подготовке труда «La Nouvelle Géographie universelle, la terre et les hommes» (Новая всеобщая география, земля и люди, 1876–1894). В последние годы жизни — профессор сравнительной статистики и географии в Невшательской академии (Швейцария). Прославился как автор социо-географического труда «La Civilisation et les Grandes Fleuves historiques» (Цивилизация и великие исторические реки. Географическая теория развития современного общества; издана в 1889; рус. пер. 1898). «Он делил историю человечества на речной (древний), сре-

диземноморский (средневековый) и океанический (новый) периоды. Он полагал, что великие реки создают специфические географические условия для возникновения цивилизации. Нил, Тигр и Евфрат, Инд и Ганг, Янцзы и Хуанхэ отличаются от других рек тем, что «обращают орошаемые ими области то в плодородные житницы, питающие миллионы людей..., то в заразные болота, усеянные трупами бесчисленных жертв» [9].

Третий из братьев, Николай, ничем замечательным не отличился. Позднее Илья будет размышлять над тем, почему дарования так неравно распределяются между родными братьями, и даже попытается вывести правило, согласно которому наибольшие способности достаются младшим детям.

Со слов свекрови Ольга Николаевна записала: «(...) Илюша (...) был весь — огонь. Светленький, тоненький мальчик, с нежным цветом лица, светло-каштановыми шелковистыми волосами и серо-голубыми глазами, искрившимися живостью и добротой, он был впечатлителен, вспыльчив, нервен и подвижен, как ртуть. Его прозвали *monsieur vif-argent*» [фр.: г-н Ртуть]. Все ему надо было знать, везде быть, все видеть. (...) Целый день бежал он по всему дому — то вслед за мамой по хозяйству, при чем попутно пробовал и осматривал все съестное; то бежал в девичью смотреть, как работают, и сам хотел вышивать; всем мешал, надоедал, пока его не выпроваживали. Тогда он искал другое занятие: бежал смотреть, накрывают ли на стол, что к обеду, или приставал ко взрослым, забрасывая их странными вопросами. Он успокаивался только тогда, когда его внимание было поглощено каким-нибудь наблюдением — насекомым, бабочкой, которую надо поймать, или игрою старших в карты. Особенно же он притихал, когда кто-нибудь садился за рояль. Приютившись у инструмента, он мог часами слушать музыку. Как и остальные дети, он был чрезвычайно избалован. Больше всех баловала его мать (...). Вследствие таких условий он был особенно избалован и капризен» [6].

Летом 1853 года Илья начал занятия ботаникой под руководством студента-медика Ходунова. «Илюша с настоящей страстью собирал и определял растения, составляя гербарий. Вскоре он отлично знал местную флору; воображая себя ученым, писал сочинения по ботанике; все свои деньги отдавал он другим детям и братьям, чтобы заставить их слушать свои лекции. Уже с этого времени вполне определилось его призвание. Ему тогда было восемь лет» [6].

В том же году Илья был принят во второй класс Харьковской гимназии. Поначалу Илья занимался одинаково хорошо по всем предметам, но «в 4-м классе перестал

заниматься предметами, казавшимися ему неинтересными, зато с жаром набросился опять на естественную историю, ботанику и геологию» [6]. На уроке закона Божьего Ильи был пойман за чтением книги по естественным наукам, но, впечатленный серьезностью темы, законоучитель препятствовать Илье не стал.

Через два года адъюнкт Харьковского университета Иван Петрович Щелков (1833–1909) согласился давать Илье частные уроки гистологии. От него Мечников получил первый в своей жизни микроскоп. Мечников сразу поставил перед собой высокую цель: «Увлеченный целлюлярной теорией Вирхова, он страстно желал произвести что-нибудь самостоятельное в научной медицине, мечтал создать, подобно Вирхову, какое-нибудь новое общемедицинское учение». [6].

«(...) в первый период царствования Александра II, в обществе чувствовались значительный подъем и оживление умственной деятельности. В гимназиях относились благожелательно к научным стремлениям и не подавляли их усиленными требованиями по части классической премудрости. Греческий язык был вовсе устранен, а латынь свелась на маловажную формальность. Зато было введено преподавание естественных наук, привлекая к себе особенное внимание молодежи» [2].

Из труда Генри Бокля (Henry Thomas Buckle, 1821–1862) «History of Civilization in England» (История цивилизации в Англии, 1857–1861) Мечников вынес идею о том, что двигателем прогресса является накопление «положительного знания», то есть естественных наук. Сильное влияние на него оказала также книга Генриха Бронна (Heinrich Georg Bronn, 1800–1862) «Die Klassen und Ordnungen des Thierreichs» (Классы и отряды животного царства, Т. 1–3, 1859?–1864; рус. пер. А.П. Богданова, 1861–1868).

«На приложенных таблицах он впервые увидел мир микроскопических организмов: амеб, инфузорий и корненожек. Этот мир простейших произвел на него такое глубокое впечатление, что он тут же твердо решил посвятить себя изучению низших ступеней животного царства, проявления жизни в ее простейшей форме. Ему тогда было пятнадцать лет» [6].

В 1861 году в возрасте 16 лет Мечников опубликовал свою первую работу — рецензию на книгу «Курс геологии» Ивана Федоровича Леваковского (1828–1893), редактором журнала и в голову не пришло, что рецензию написал гимназист.

Весной 1862 года Мечников окончил гимназию с золотой медалью и в конце лета отправился в Вюрцбург с намерением поступить в университет (рис. 1). Оказалось, что учебный год там начнется только через шесть недель. Перспектива долгого ожидания испугала юношу, он вернулся в Россию и поступил в Харьковский университет.

Естественный факультет Мечников предпочел медицинскому потому, что стремился стать исследователем, да и Эмилия Львовна считала, что у Ильи слишком «мягкое сердце» и ему трудно будет «постоянно видеть страдания людей».

«Харьковский университет оставался крайне отсталым. (...) профессора же, большей частью, были пожилыми людьми старого закала. Скорее чиновники, чем ученые, они довольствовались старинными методами преподавания. Лекции читались по отсталым учебникам; практических занятий почти вовсе не было» [6].

Щелков предложил Мечникову выяснить, является ли стебелек инфузории аналогом мышечной ткани. В 1863 году Мечников опубликовал в журнале «Archiv für Anatomie und Physiologie und wissenschaftliche Medizin» (Архив анатомии, физиологии и научной медицины), свою первую научную статью «Untersuchungen über den Stiel der Vorticellen» (Исследования о штиле вортицеллей), и в том же году статья вышла и в русском переводе в «Записках Академии наук». По поводу этой статьи Мечников вступил в полемику с Вильгельмом Кюне (Wilhelm Kühne, 1837–1900) — профессором физиологии и гистологии в Гейдельберге. Кюне утверждал, что



Рис. 1. И.И. Мечников — гимназист (1862).

сократительные элементы присутствуют в самом стебле, а Мечников полагал, что причина — в сократимости всей цитоплазмы. Позднее выяснилось, что ближе к истине был Кюне.

В 1860-е годы российское студенчество все более политизировалось: «Среди студенчества уже замечалось нарощение политической нетерпимости. Мой культ науки и систематическое непосещение сходов, на которых главным образом изощрялись в красноречии юристы, создало мне дурную репутацию у товарищей» [4]. Устав от помех в учебе, Мечников перевелся в вольнослушатели и за два года (1864) окончил университет.

Летом того же года он выехал на Гельголанд (Helgoland) — островок в Северном море — собрать материалы для докторской диссертации о морских беспозвоночных. Гельголанд идеально подходил для этой цели: каждый отлив оставлял на отмелях многочисленных мелких морских животных. Задержавшись на острове, Мечников стал испытывать материальные трудности. Зато его представили известному ботанику Фердинанду Кону (Ferdinand Julius Cohn, 1828–1898), а тот рекомендовал его для работы в лаборатории Рудольфа Лейкарта (Rudolf Leuckart, 1822–1898), и уже в сентябре Мечников доложил результаты своих наблюдений на съезде в Гиссене (Gießen).

Родственники Мечникова похлопотали о предоставлении Мечникову стипендии для продолжения исследований. Лейкарт поддержал эту просьбу в письме к Н.И. Пирогову (1811–1881), руководившему тогда работой молодых российских ученых за границей. Мечников представил прошение [цит. по 8]:

*«Его Превосходительству Действительному Статскому Советнику и Кавалеру Николаю Ивановичу Пирогову*

*Ильи Мечникова записка*

*Вследствие письма Вашего превосходительства к профессору Лейкарту исполняя неотплатительно Ваше требование и сообщаю в следующих строках данные, имеющие значение в деле получения стипендии от министерства народного просвещения, за обязательное участие в котором я глубоко благодарю Ваше превосходительство».*

Помощь (3200 руб. на два года) пришла осенью 1865 года, когда Мечников, тщательно скрывая это от близких, уже голодал (рис. 2).

В 1865 году он проверил гипотезу, согласно которой круглые черви (*Nematoda*) являются отдельным типом животных. Тогда же он установил факт *внутриклеточного пищеварения* у земляных планарий *Geodesmus bilineatus*. Так был сделан первый шаг на пути к главному достижению его жизни — открытию *фагоцитоза*.

Когда Мечников обнаружил у нематод феномен *перемежающегося размножения*, Лейкарт опубликовал эти данные, упомянув «кандидата Мечникова» как технического помощника. Илья Ильич возмущился и уехал из Гиссена.

Более ни под чьим руководством он не работал. По приглашению Александра Онуфриевича Ковалевского (1840–1901) Мечников отправился в Неаполь, чтобы изучать морских беспозвоночных: «Молодые люди нанимали опытного рыбака, Джованни, который им доставлял разных морских животных — “фрутти ди море” [ит.: плоды моря], как он называл их. Часто приходилось ездить с ним в лодке, чтобы показать, что именно надо ловить. Экскурсии делались преимущественно на заре, наиболее удобном времени для ловли. Затем друзья тщательно разбирали добычу, выбирая каждый то, что ему было нужно, и на целый день погружались в работу. Отдыхали они лишь за обедом в соседнем маленьком, грязном, но дешевом ресторане “Тратория дель гармония”» [5].

Тогда же они посетили незнакомого им лично Ивана Михайловича Сеченова (1829–1905), проводившего каникулы в Сорренто: «Помню, как теперь, из жизни в Сорренто апельсинный сад вокруг домика (*villa Grehan*), в котором мы жили, и его террасу, на которой в

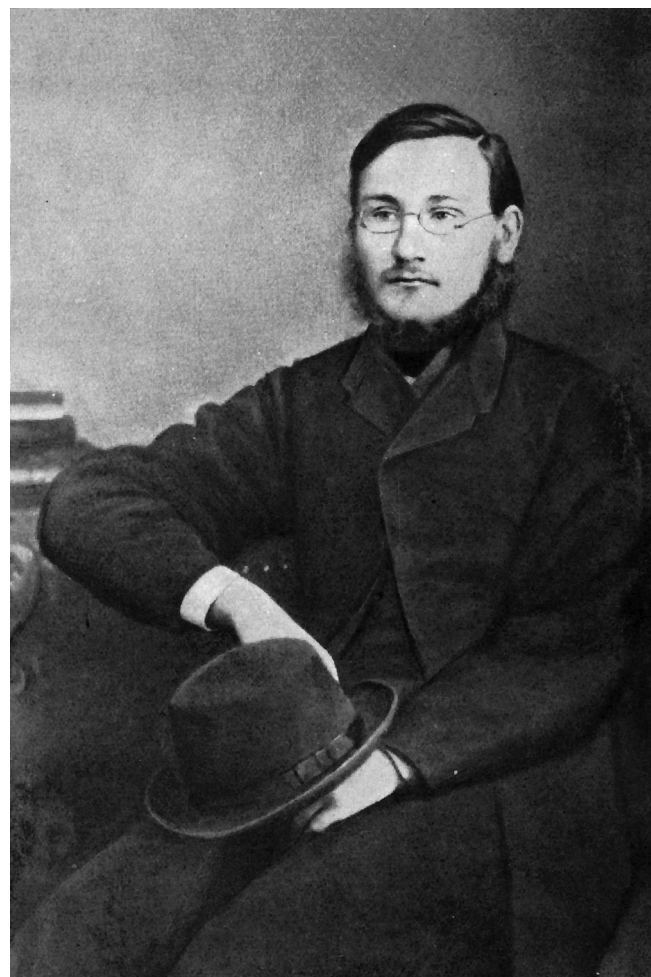


Рисунок 2. И.И. Мечников — студент (1865).

один прекрасный день появились два очень молодых человека знакомиться с нами. Это были — будущая гордость России Илья Ильич Мечников и Александр Онуфриевич Ковалевский» [7].

Мечникова посетил официальный гость — Н.И. Пирогов. «Свидание наше состоялось осенью 1865 г. в Неаполе, в одном из тамошних больших кафе. Пирогов принял меня очень любезно, расспрашивал о моих занятиях, о Неаполитанской фауне, о моих планах на дальнейшее будущее и при этом выказал себя не начальником, а добрейшим руководителем, симпатичный характер которого запечатлелся у меня на всю жизнь» [3].

В 1866 году в Мюнхене Мечников выпустил книгу «Embryologische Studien an Insecten» (Эмбриологические исследования насекомых). Карл Максимович Бэр (Karl Ernst von Baer, 1792–1876) написал Мечникову: «Я радуюсь вашей энергии и способностям и надеюсь, что Вы составите честь Вашему отечеству. (...) Мы надеемся, что Вы подадите сочинение на конкурс на премию моего имени по естественной истории (...) — работу о развитии двукрылых», — и Санкт-Петербургская Академия наук наградила 27-летнего Ковалевского и 22-летнего Мечникова Бэрвской премией.

Изучая онтогенез каракатицы *Sepiolo*, Мечников показал наличие зародышевых листков у беспозвоночных: «Этот факт имел очень большое значение, ставя вне сомнения генетическую связь между низшими животными и высшими, т.е. наглядно доказывая непрерывность эволюции существ. Это наблюдение послужило Илье Ильичу темой для диссертации» [6].

В марте 1867 года Мечников приехал в Петербург, чтобы защитить диссертацию. Ему был 21 год, и он считался восходящей звездой науки. В апреле он был избран доцентом Новороссийского университета в Одессе: «Получив место штатного доцента в только что учрежденном тогда Одесском университете, я с грустью покинул Петербург, не без тайной надежды вернуться обратно» [1]. Уже в следующем году Мечников переместился на должность доцента Петербургского университета.

Летом Мечников снова по приглашению Ковалевского отправился в Мессину, Сицилия, чтобы изучать губок и иглокожих. Так определилось и место будущего великого открытия.

Мечников выполнил перевод труда Эрнста фон Геккеля (Ernst Heinrich Philipp August von Haeckel, 1834–1919) *Generelle Morphologie der Organismen* (Всеобщая морфология организмов, 1866), сократив и частично переработав авторский текст. В предисловии Мечников решительно высказался в поддержку учения о естественном отборе: «Движение, возбужденное в науке появлением Дарвина учения «О происхождении видов» служит наилучшим доказательством своевременности

излагаемых им воззрений на органическую жизнь природы. Если с одной стороны французские академики со старцем Флурансом во главе и консерваторы музейного хлама еще и до сих пор стараются остановить движение враждебных им идей, зато большинство лучших немецких и английских зоологов и ботаников (Лейдиг, Гегели, Клапаред, Нэгели и слишком многие другие) высказались решительно в пользу этого учения» [цит. по 8].

В мае 1869 года Сеченов предложил Конференции Медико-хирургической академии кандидатуру Мечникова: «Честь имею предложить кандидатом на открывшуюся при нашей Академии кафедру зоологии доцента имп. С.–Петербургского университета г. д-ра Мечникова», но Конференция предпочла другого кандидата.

Зимой 1868/69 годов Мечников серьезно болел, и единственной женщиной, проявившей заботу о нем, оказалась Людмила Васильевна Федорович (1845–1873), племянница профессора-ботаника Андрея Николаевича Бекетова (1825–1902), и уже в январе они поженились. Это была очень печальная свадьба: невеста страдала туберкулезом легких и была настолько слаба, что в храм ее внесли в кресле. Какое будущее ждало новобрачных? После свадьбы молодожены отправились в Специю, Италия. Климат этого городка считался подходящим для легочных больных, а море давало обильный материал для исследования биологии беспозвоночных. В пути у Людмилы Васильевны впервые открылось кровохарканье. В последующие четыре года Мечников будет выбиваться из сил, зарабатывая деньги на лечение жены. После ее смерти (апрель 1873) Мечников с трудом преодолел суицидные настроения.

Потом будут занятия антропологией и летние степные экспедиции (1873 и 1874), второй брак (1875), серия зоологических исследований (1875–1879) и наконец, профессура в Новороссийском университете (до 1882), открытие фагоцитоза (Мессина, 1882–1883), служба в Одесской бактериологической станции (1886–1888), отъезд в Париж (1999) и работа в Пастеровском институте, Нобелевская премия (1906), труды по геронтологии [8].

Он умер 17 июля 1916 года в бывшей квартире Пастера, куда его перенесли сотрудники. Тело было кремировано, и урна с прахом помещена в библиотеку Пастеровского института.

В 1920 году Ольга Николаевна выпустила в Париже книгу воспоминаний о своем покойном муже: Olga Metchnikoff «Vie d'Élie Metchnikoff» (1920), а через шесть лет в Москве вышел русский перевод [6]. Часть семейного архива она завещала АН СССР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мечников И.И. Воспоминания о Сеченове (К истории науки в России). Страницы воспоминаний. Сборник автобиографических статей. М.: Изд-во АН СССР, 1946: 45–64.



2. Мечников И.И. К истории биологии в России за истекающее пятидесятилетие (По личным воспоминаниям). Страницы воспоминаний. Сборник автобиографических статей. М.: Изд-во АН СССР; 1946: 6–13.
3. Мечников И.И. О Н.И. Пирогове. Страницы воспоминаний. Сборник автобиографических статей. М.: Изд-во АН СССР; 1946: 65–66.
4. Мечников И.И. Рассказ о том, как и почему я поселился за границей. Рус. вед., № 239. Перепечатано в сб.: Страницы воспоминаний; 1946: 77–86.
5. Мечникова О.Н. Дружба между А.О. Ковалевским и И.И. Мечниковым. Борьба за науку в царской России: Неизданные письма И.М. Сеченова, И.И. Мечникова, Л.С. Ценковского, В.О. Ковалевского, С.Н. Виноградского, М.М. Ковалевского и др. М.-Л.: Гос. соц. экон. Издат; 1931: 27–8.
6. Мечникова О.Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова. М.: Госиздат; 1926.
7. Сеченов И.М. Автобиографические записки. М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1945.
8. Шабров А.В., Князькин И.В., Марьянович А.Т. Илья Ильич Мечников. Энциклопедия жизни и творчества. СПб.: ДЕАН; 2008.
9. Шлионский Л.М. Мечников Лев Ильич. Три века Санкт-Петербурга: энциклопедия. Деятнадцатый век. СПб.: Филол. ф-т СПбГУ. 2005; 2(4): 170–1.
- itsy vospominaniy. Sbornik avtobiograficheskikh statey. M.: Izd-vo AN SSSR; 1946: 45–64. (in Russian).
2. Mechnikov I.I. K istorii biologii v Rossii za istekayushcheye pyatidesyatiletie (Po lichnym vospominaniyam). [On the history of biology in Russia over the past fifty years (According to personal memoirs)]. Stranitsy vospominaniy. Sbornik avtobiograficheskikh statey. M.: Izd-vo AN SSSR; 1946: 6–13. (in Russian).
3. Mechnikov I.I. O N.I. Pirogove. [They are Pirogov]. Stranitsy vospominaniy. Sbornik avtobiograficheskikh statey. M.: Izd-vo AN SSSR; 1946: 65–66. (in Russian).
4. Mechnikov I.I. Rasskaz o tom, kak i pochemu ya poselilsya za granitsey. [A story about how and why I settled abroad]. Rus. ved., № 239. Perepechatano v sb.: Stranitsy vospominaniy; 1946: 77–86. (in Russian).
5. Mechnikova O.N. Druzhba mezhdru A.O. Kovalevskim i I.I. Mechnikovym. [Friendship between A.O. Kovalevsky and I.I. Mechnikov]. Bor'ba za nauku v tsarskoy Rossii: Neizdannyye pis'ma I.M. Sechenova, I.I. Mechnikova, L.S. Tsenkovskogo, V.O. Kovalevskogo, S.N. Vinogradskogo, M.M. Kovalevskogo i dr. M.-L.: Gos. sots. ekon. Izdat; 1931: 27–8. (in Russian).
6. Mechnikova O.N. Zhizn' Il'i Il'icha Mechnikova. [The life of Ilya Ilyich Mechnikov]. M.: Gosizdat; 1926. (in Russian).
7. Sechenov I.M. Avtobiograficheskiye zapiski. [Autobiographical notes]. M.-L.: Izd-vo AN SSSR; 1945. (in Russian).
8. Shabrov A.V., Knyaz'kin I.V., Mar'yanovich A.T. Il'ya Il'ich Mechnikov. [Ilya Ilyich Mechnikov]. Entsiklopediya zhizni i tvorchestva. SPb.: DEAN; 2008. (in Russian).
9. Shlionskiy L.M. Mechnikov Lev Il'ich. [Mechnikov Lev Ilyich]. Tri veka Sankt-Peterburga: entsiklopediya. Devyatnadsatyy vek. SPb.: Filol. f-t SPbGU. 2005; 2(4): 170–1. (in Russian).

## REFERENCES

1. Mechnikov I.I. Vospominaniya o Sechenove (K istorii nauki v Rossii). [Memories of Sechenov (On the history of science in Russia)]. Stran-

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

### 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 «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 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 разделе «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

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, и предоставить ссылки на предыдущую, 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».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

Подача статей в журнал «Педиатр» осуществляется только через он-лайн форму с сайта СПбГПМУ: <http://grma.ru/science/pediatr/> с пометкой «для Russian Biomedical Research».

#### Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, E-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются он-лайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, архивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже)

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключения (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки он-лайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: [scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@mail.ru)

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции [scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@mail.ru) техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать.

Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес [scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@mail.ru) техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

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.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

#### Правила оформления статей к публикации

**1. Статья предоставляется в электронной форме** (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочны размер статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 стр. текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

#### Файл статьи должен содержать

- название статьи (русское и английское);
- ФИО авторов на русском и английском языке;
- текст статьи, включая таблицы и рисунки непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,41$ ) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)2); просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.
- список литературы обязательно в алфавитном порядке (сперва все отечественные потом иностранные авторы (см.

пункт 5) с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

**2. Текст статьи** должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

**3. Все цитирования** производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

**4.** В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо [34].»)

#### 5. Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. п. 5.9. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

**Список литературы комплектуется в следующем порядке:**

#### 5.1. Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

#### 5.2. Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

#### 5.3. Книга:

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазан Э. К., Новиков Б. Н., Зайнулина М.С., Палинка Г. К., Рябцева И. Т., Тарасова М. А. Акушерство: учебник. 6 изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б. С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. N Y: Mosby; 1998

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

#### 5.4. Глава из книги:

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

#### 5.5. Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть

в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B. K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

5.6. Тезисы докладов, материалы научных конференций  
Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

#### 5.7. Авторефераты:

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

#### 5.8. Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

#### 5.9. Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

#### Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

**Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:**



На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

*Книга:* Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

*Глава из книги:* Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

*Статья из журнала:* Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

*Тезисы докладов, материалы научных конференций*

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

*Авторефераты*

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and

acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

*Описание Интернет-ресурса*

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (accessed 02.07.2012). (in Russian).

## 6. Пример списка литературы, включающего транслитерированный вариант:

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
  2. Николаева И.А., Максимова Н.Р., Николаева Т.Я., Пузырев В.П. Делеционный полиморфизм гена рецептора хемокина 5 и риск развития рассеянного склероза в Якутии. Якутский медицинский журнал. 2007; 2 (18): 10–12.
  3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M.K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunosystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.
  4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.
  5. ...
  6. ...
- И т.д.

### REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Nikolaeva I.A., Maksimova N.R., Nikolaeva T.Ya., Puzyrev V.P. Deletсионny polimorfizm gena retseptora khemokina 5 i risk razvitiya rasseyannogo skleroza v Yakutii [Deletion polymorphism in the gene for the receptor of the chemokine 5 and the risk of developing multiple sclerosis in Yakutia]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 2 (18): 10–12. (in Russian).
3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M. K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunosystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.

4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2010; 11 (7): 584–89.
  5. ...
  6. ...
- Etc.
7. Еще раз напоминаем, что рисунки, схемы, фотографии и прочих иллюстративный материал в печатной версии журнала будет выполнен в черно-белом варианте.

**Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.**

**ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.**

#### 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, РНИЦ 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;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация 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 соглаше-

- ния 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) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного 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.

#### ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Medical Visualization» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

#### РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

#### АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 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 по запросу.

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2  
e-mail: lt2007@inbox.ru. Сайт журнала: [http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian\\_Biomedical\\_Research](http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research)

