

FORCIPE

2021 • Volume 4 • # 1

Scientific and practical journal for students and young scientists



“

Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из пульпы зуба, могут дифференцироваться в клетки жировой, костной, мышечной, хрящевой и нервной тканей. Наличие этого свойства у мезенхимальных стволовых клеток нашло применение в медицине при лечении разных заболеваний и патологий (сахарный диабет 1-го типа, цирроз печени, травмы, ортопедические патологии), а также в реконструктивной хирургии и трансплантологии.

”

FORCIPE

2021, VOLUME 4, N 1 Scientific and practical journal for students and young scientists

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Георгий Отарович Багатурия — д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

Ответственный секретарь

Л.Ю. Артюх — ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

Члены редколлегии

Д.О. Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

В.И. Орел — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

Р.А. Насыров — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

Н.Р. Карелина — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

В.К. Юрьев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

А.А. Миронов — д-р мед. наук, профессор, Институт молекулярной онкологии при фонде ФИРК (Милан, Италия)

С.В. Ключкова — д-р мед. наук, профессор, Российский университет дружбы народов (Москва)

А.В. Гостимский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Georgiy O. Bagaturija — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Executive secretary

L.Yu. Artyukh — State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Members of the Editorial Board

D.O. Ivanov — Prof., MD, PhD (medicine), Rector St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.I. Oryol — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyaninov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N.R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.K. Yuryev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Mironov — Prof., PhD (biology), FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation (Milan, Italy).

S.V. Klochkova — Prof., MD, PhD (medicine), RUDN University (Moscow, Russia).

A.V. Gostimskiy — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал для студентов и молодых ученых FORCIPE

Основан в 2018 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-4174

eISSN 2658-4182

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального 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 № ФС77-74242 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны»
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: forcipe@bk.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
forcipe@bk.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: sovetsno.gpmu@gmail.com.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 5.
Тираж до 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 45. Подписано в печать 26.03.2020.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «FORCIPE» обязательна.

2021, ТОМ 4, № 1

Научно-практический журнал для студентов и молодых ученых

Ю.А. Спесивцев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

Т.Л. Пирцхалава — д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Н.Д. Савенкова — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

С.В. Яйцев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск).

З.А. Афанасьева — д-р мед. наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия (Казань).

А.И. Макаров — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (г. Архангельск)

И.В. Заднипрый — д-р мед. наук, профессор, Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского (Симферополь)

Т.К. Харатишвили — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

М.О. Ревнова — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

А.М. Мудунов — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

В.А. Соболевский — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

В.В. Рязанов — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

Д.В. Заславский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

И.А. Горланов — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

О.Б. Тамразова — д-р мед. наук, профессор, Российский университет дружбы народов (Москва).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Д.И. Василевский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург).

В.В. Бржеский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

П.В. Павлов — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

Л.М. Краснов — д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург).

А.В. Подкаменев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

Е.Н. Комиссарова — д-р биол. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

А.В. Сухарев — д-р мед. наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

Yu.A. Spesivtsev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

T.L. Pirtsxalava — Prof., MD, PhD (medicine), A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia).

N.D. Savenkova — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

S.V. Yajcev — Prof., MD, PhD (medicine), South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Z.A. Afanasyeva — Prof., MD, PhD (medicine), Kazan State medical Academy (Kazan, Russia)

A.I. Makarov — Prof., MD, PhD (medicine), Northern State Medical University (Arkhangelsk)

V.I. Zadnipyany — Prof., MD, PhD (medicine), S.I. Georgievsky Crimean State Medical University (Simferopol, Russia)

T.K. Kharatishvili — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research CENTER (Moscow)

M.O. Revnova — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.M. Mudunov — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research CENTER (Moscow)

V.A. Sobolevsky — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research CENTER (Moscow)

V.V. Ryazanov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D.V. Zaslavskiy — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.A. Gorlanov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

O.B. Tamrazova — Prof., MD, PhD (medicine), RUDN University (Moscow, Russia).

EDITORIAL COUNCIL

D.I. Vasilevsky — Prof., MD, PhD (medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.V. Brzhesky — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

P.V. Pavlov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

L.M. Krasnov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Podkamenev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Komissarova — Prof., MD, PhD (biology), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Sukharev — Prof., MD, PhD (medicine), Military Medical Academy named after S. M. Kirov (Saint Petersburg, Russia)

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Н.Р. Карелина, И.Д. Димов,
И.С. Сесорова, А.В. Зайцева,
Л.Ю. Артюх, Г.Н. Денисова, А.А. Миронов*

Строение компартментов транскитоза
энтероцитов при абсорбции липидов 4

EDITORIAL

*N.R. Karelina, I.D. Dimov,
I.S. Sesorova, A.V. Zaitseva,
L.Y. Artyukh, G.N. Denisova, A.A. Mironov*

Structure of enterocyte transcytosis
compartments during lipid absorption..... 4

ОБЗОРЫ

Л.Н. Рубцова

Применение вибраций в процессе извлечения
из сырья растительного происхождения 9

REVIEWS

L.N. Rubtsova

Application of vibrations in the process of extraction
from raw materials of vegetable origin..... 9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Е.Ф. Касьяненко, Л.Н. Рубцова,
И.Д. Димов*

Роль и перспективы использования
интеллектуальных и мобильных технологий
в образовании и научно-исследовательской
работе студентов медицинских вузов
Санкт-Петербурга 14

ORIGINAL PAPERS

*E.F. Kasiyanenko,
L.N. Rubtsova, I.D. Dimov*

The role and prospects of the
use of intellectual
and mobile technologies in education
and research work of students
of medical universities of St. Petersburg 14

*Е.А. Лебедеко, Т.В. Брус,
А.А. Кравцова, М.С. Некрасов,
С.С. Пурвеев*

Изучение неспецифического влияния
типичных нейролептиков на состояние
щитовидной железы..... 20

*E.A. Lebedenko, T.V. Brus,
A.A. Kravtsova, M.S. Nekrasov,
S.S. Pyurveev*

Study of the non-specific influence
of typical neuroleptics on the condition
of the thyroid gland..... 20

*П.Э. Лазарев, А.С. Могилева,
М.С. Некрасов, С.С. Пурвеев,
Е.А. Лебедеко, Я.О. Карабасова,
Р.И. Глушаков*

Стволовые клетки из пульпы зуба:
иммунофенотипическая характеристика
и дифференцировка 26

*P.E. Lazarev, A.S. Mogileva,
M.S. Nekrasov, S.S. Purveev,
E.A. Lebedenko, Y.O. Karabasova,
R.I. Glushakov*

Stem cells from tooth pulp:
immunophenotypic characteristics
and differentiation..... 26

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 33

INFORMATION

Rules for authors 33

УДК 616.34-002+576.311.335+611.341+612.397.22+579.2+577.112.856

СТРОЕНИЕ КОМПАРТМЕНТОВ ТРАНСЦИТОЗА ЭНТЕРОЦИТОВ ПРИ АБСОРБЦИИ ЛИПИДОВ

© Наталья Рафаиловна Карелина¹, Иван Добромиров Димов¹,
Ирина Сергеевна Сесорова², Анна Валерьевна Зайцева¹, Линард Юрьевич Артюх¹,
Галина Николаевна Денисова¹, Александр Александрович Миронов³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Ивановская государственная медицинская академия. 153012, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 8

³ Лаборатория электронной микроскопии Института молекулярной онкологии, г. Милан, Италия

Контактная информация: Наталья Рафаиловна Карелина — д.м.н, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека. E-mail: karelina_nr@mail.ru

Поступила: 09.02.2021

Одобрена: 17.03.2021

Принята к печати: 24.03.2021

РЕЗЮМЕ: Исследован трансцитоз липидов в энтероцитах взрослых крыс. Комплекс Гольджи находился в нетранспортном состоянии и содержал много пузырьков, но не имел межцистернальных связей, типичных цис-моста и транс-моста цистерн. После добавления липидов в форме химуса пре-хиломикроны первоначально были обнаружены в канальцах гладкого эндоплазматического ретикулума, прикрепленных к базолатеральной плазмалемме ниже пояса, состоящего из адгезивных соединений, всегда связанных с другими цистернами. Перегрузка энтероцитов липидами приводила к накоплению липидных капель, увеличению диаметра хиломикронов и переходу комплекса Гольджи в транспортное состояние с образованием межцистернальных связей, прикреплению цис- и транс-цистерн и исчезновению пузырьков. Эти данные обсуждаются с функциональной точки зрения. Несмотря на огромный прогресс в расшифровке молекулярных механизмов, участвующих во внутриклеточном транспорте в культуре клеток и в пробирке, многие аспекты этого процесса *in situ* остаются неясными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: энтероцит; комплекс Гольджи; трансцитоз; хиломикроны.

STRUCTURE OF ENTEROCYTE TRANSCYTOSIS COMPARTMENTS DURING LIPID ABSORPTION

© Natalia R. Karelina¹, Ivan D. Dimov¹, Irina S. Sesorova², Anna V. Zaitseva¹,
Linard Yu. Artyukh¹, Galina N. Denisova¹, Alexander A. Mironov³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Ivanovo State Medical Academy. 153012, Ivanovo, Sheremetyevo av., 8

³ The FIRC Institute of Molecular Oncology, 20139

Contact information: Natalia R. Karelina — MD, Professor, Head of the Department of Human Anatomy.
E-mail: karelina_nr@mail.ru

Received: 09.02.2021

Revised: 17.03.2021

Accepted: 24.03.2021

ABSTRACT: Transcytosis of lipids in adult rat enterocytes was studied. The Golgi was in a non-transportable state and contained many bubbles, but did not have the inter-cistern connections typical of cis-bridge and trans-bridge cisterns. After the addition of lipids in the form of chyme, the pre-chylomicrons were initially found in the tubules of the smooth endoplasmic reticulum attached to the basolateral plasmalemma below the girdle, consisting of adhesive compounds always connected to other cisterns. The overload of enterocytes with lipids led to the accumulation of lipid droplets, an increase in the diameter of chylomicrons, and the transition of the Golgi complex to a transport state with the formation of intercisternal bonds, the attachment of cis- and trans-cisterns, and the disappearance of vesicles. This data is discussed from a functional point of view. Despite enormous progress in deciphering the molecular mechanisms involved in intracellular transport in cell culture and *in vitro*, many aspects of this *in situ* process remain unclear.

KEY WORDS: enterocyte; Golgi complex; transcytosis; chylomicrons.

ВВЕДЕНИЕ

Знания о механизмах липидного транскитоза через энтероциты важны для понимания патогенеза различных кишечных заболеваний и атерогенеза. В кишечнике свободные жирные кислоты, холестерин и димоноглицериды образуются после гидролиза липидов, а затем подвергаются транскитозу. Образуются мицеллы, содержащие желчные кислоты и свободные жирные кислоты. Согласно нынешнему консенсусу, транскитоз липидов через энтероциты происходит с помощью хиломикронов [2, 18, 19]. Хиломикроны содержат нейтральные липиды в ядре и полярные липиды вместе с аполипопротеинами (в основном ApoB) на своей поверхности [10, 19]. Липиды поглощаются энтероцитами через белок Niemann-Pick C1-like 1 [3, 4]. Апоикальная плазматическая мембрана микроворсинок содержит CD36 — белок, который может транспортировать свободные жирные кислоты. Удаление CD36 из генома резко снижает способность энтероцитов транспортировать липиды [12].

Было обнаружено, что маркировка ApoB в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме значительно снижается через 5 минут после инфузии жира в просвет кишечника. Сильная маркировка наблюдалась в профилях гладкого эндоплазматического ретикулума [20]. Сборка пре-хиломикронов в ретикулуме регулируется микросомальным белком-переносчиком триглицеридов [20]. В комплексе Гольджи пре-хиломикроны подвергаются гликозилированию и становятся хиломикронами. В энтероцитах комплекс Гольджи имеет типичную структуру. Он расположен рядом с ядром [17]. У голодных животных мечение ApoB наблюдалось в надъядерных областях энтероцитов.

ApoB обычно присутствует в области комплекса Гольджи, где ApoB подвергается гликозилированию. Его липидный состав изменяется, и частица приобретает ApoAI [7]. Везикулы, выделенные из кишечных комплексов Гольджи, содержали либо хиломикроны, либо (редко) липопротеины очень низкой плотности, но не вместе [12]. Цистерны комплекса Гольджи также были помечены для ApoB, особенно их расширенные концы (растяжения) этих цистерн. Мало что известно о механизмах транспорта хиломикронов внутри аппарата Гольджи и их выходе из него [16]. Неясно, как хиломикроны концентрируются возле базальной мембраны и проходят через нее. Информация о клеточных механизмах транскитоза хиломикронов весьма скудна. Более того, доступная информация была получена в основном *in vitro*, тогда как в тканях прохождение липидов через энтероциты исследовали только после значительной перегрузки этих клеток. Неясно также, транспортируются ли хиломикроны внутри COPII-зависимых мегавезикул, подвергаются ли хиломикроны концентрации во время транспорта внутри комплекса Гольджи, каков механизм доставки хиломикронов из пространства между энтероцитами в пределах интердигитальных контактов в направлении интерстиция. Здесь мы исследовали транскитоз липидов через энтероциты с использованием современных подходов электронной микроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовались 20 крыс-самцов линии Sprague Dawley и 25 шестимесячных крыс линии Wistar (из Кардиологического центра в Москве, Россия; средняя масса тела была

равна 215 ± 5 и 231 ± 8 г соответственно; с учетом минимального использования животных для подтверждения результатов), которые были голодны в течение 24 часов с неограниченным количеством воды в индивидуальных клетках с полом из проволоочной сетки.

В лабораторных комплексах животные содержались в пластиковых клетках с опилками, с циклом 12 ч / темнота / свет, при комнатной температуре и кормлении стандартным гранулированным кормом для крыс и водой. Во всех экспериментах крысы были сопоставлены по возрасту (6 месяцев) и полу (самцы). Химус, образовавшийся в начальной части тощей кишки крысы, получавшей корм, отбирали шприцем через 30 мин после этого кормления и помещали в одну пробирку.

Для электронно-микроскопической томографии последовательные срезы длиной 200 нм выделяли на ультрамикротоме EM-UC6 (Leica Microsystems) с помощью алмазного ножа (Diatome, Биль, Швейцария) [5, 6]. Вкратце: ленты срезов переносили на покрытие формваром сетки с пазами 1×2 мм. Частицы коллоидного золота (10 нм) помещали на обе поверхности сетки, чтобы они служили маркерами для последующего совмещения изображений. Сетки были получены в просвечивающем электронном микроскопе Tescan-20 (Thermo Fisher, Эйндховен, Нидерланды), работающем при 200 кэВ. Наклоны по одной оси серии были получены автоматически с изображениями, полученными с шагом 1° , более $\pm 65^\circ$ относительно ортогональных осей. Томограммы были рассчитаны, проанализированы и сегментированы с использованием программного пакета IMOD, как это было описано G.V. Beznoussenko и соавт. (2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа транскитоza использовали химус, содержащий желчные кислоты, холестерин и свободные жирные кислоты для синхронизации транскитоza липидов. Обычно используемые растворы свободных жирных кислот [19] не содержат холестерина и желчных кислот, что замедляет их потребление. Хиломикроны концентрировались на поперечной стороне стопки комплекса Гольджи. Во время их прохождения через аппарат Гольджи количество хиломикронов внутри одного цистернального вздутия увеличилось почти в $5,3 \pm 1,1$ раза. После секреции хиломикронов в межклеточное пространство на

уровне замковых контактов эти частицы собираются около базальной мембраны и затем проходят через ее поры в интерстиций. После добавления неразбавленного химуса капли липидов были обнаружены в цитоплазме энтероцитов. Не были найдены выходные ворота из эндоплазматического ретикулума и доказательства в пользу апикального эндоцитоза. Комплекс Гольджи был перегружен хиломикронами. Размер хиломикронов увеличился. После перегрузки комплекса Гольджи хиломикронами ряды пор между растяжениями и цистернами стали менее заметными, а уровень концентрации хиломикронов на транс-стороне комплекса Гольджи увеличился. Крупные хиломикроны появлялись внутри широкого межклеточного пространства между энтероцитами. Липидные капли в цитоплазме стали больше, и эти большие хиломикроны появились в интерстиции (наши неопубликованные наблюдения). Таким образом, после добавления большого количества липидов в виде химуса мы обнаружили накопление липидных гранул и перегрузку комплекса Гольджи и интерстиция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перегрузка энтероцита липидами привела к накоплению липидной капли [4, 12], увеличению размера хиломикронов, ингибированию доставки хиломикронов в интерстиций и изменению структуры комплекса Гольджи. Наши данные хорошо согласуются с материалом, приведенным в литературе [2, 5, 6, 15]. Действительно, было доказано, что после кормления жиром увеличивается размер, но не количество хиломикронов, продуцируемых тонкой кишкой [11]. Наблюдаются также липидные капли в растяжении гладкой эндоплазматической сети, которая расположена ниже концевых перепонок актина в энтероцитах тонкого кишечника хомяков, получающих липиды [8, 9]. Расширенные цистерны комплекса Гольджи, заполненные многочисленными липидными частицами в их просвете, наблюдаются и в энтероцитах карпа после введения арахисового масла в просвет кишечника. Большие липидные гранулы также накапливались в цитозоле базальных частей энтероцитов [14, 15]. Наконец, сравнение наших изображений с изображениями, представленными S.M. Sabesin, S. Frase (1977) и P. Tso, J.A. Balint (1986) предполагает, что энтероциты, показанные авторами статей, были перегружены липидами. Важно отметить, что

перегрузка комплекса Гольджи может изменить правильность гликозилирования белков [1, 13, 15].

Наш анализ выявил неизвестные ранее механизмы транскитоza через энтероциты. Мы понимаем, что наш морфологический анализ не может подтвердить модель, но он может опровергнуть конкретную модель, если есть наблюдение, которое должно быть запрещено согласно нашей модели. Таким образом, отсутствие выходных ворот из ретикулума и мегапочек, покрытых СОРІІ, позволило нам рассматривать, что везикулярная и мегавезикулярная модель транспорта «эндоплазматический ретикулум — комплекс Гольджи» маловероятна (по крайней мере, в энтероцитах взрослых крыс). Сходным образом несовместимость размеров хиломикрон и внутреннего объема СОРІ везикул, концентрация хиломикрон во время транспорта внутри комплекса Гольджи ставят под сомнение везикулярные и цистерные модели созревания-прогрессии транспорта внутри комплекса Гольджи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (Эндокринно-метаболические нарушения). Патологическая физиология в 3 томах. Патохимия. Издание 3-е, дополненное и исправленное. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2007; 2.
2. Димов И., Кашин А., Здорикова М. и др. Механизмы транспорта липидов через энтероцит кишечной ворсинки. Russian Biomedical Research. 2020; 5(2): 24–30.
3. Листопадава А., Бурцева Т., Уразгалиева И., Новикова В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и синдром избыточного бактериального роста у детей. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 57.
4. Benito-Vicente A., Uribe K.B., Jebari S. et al. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. Int J Mol Sci. 2018; 19: E3426
5. Beznoussenko G.V., Pilyugin S.S., Geerts W.J. et al. Trans-membrane area asymmetry controls the shape of cellular organelles. Int J Mol Sci. 2015; 16(3): 5299–5333.
6. Beznoussenko G.V., Ragnini-Wilson A., Wilson C., Mironov A.A. Three-dimensional and immune electron microscopic analysis of the secretory pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. Histochem Cell Biol. 2016; 146(5): 515–27.
7. Black D.D. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal

lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007; 293: 519–24.

8. Buschmann R.J., Manke D.J. Morphometric analysis of the membranes and organelles of small intestinal enterocytes I. Fasted hamster. J Ultrastruct Res. 1981a; 76: 1–14.
9. Buschmann R.J., Manke D.J. Morphometric analysis of the membranes and organelles of small intestinal enterocytes. II lipid-fed hamster. J Ultrastruct Res. 1981b; 76: 15–26.
10. Giammanco A., Cefalù A.B., Noto D., Aversa M.R. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. Front Physiol. 2015; 6: 61.
11. Hayashi H., Fujimoto K., Cardelli J.A., Nutting D.F., Bergstedt S., Tso P. Fat feeding increases size, but not number, of chylomicrons produced by small intestine. Am J Physiol. 1990; 259: G709–19.
12. Mansbach C.M. 2nd, Siddiqi S. Control of chylomicron export from the intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016; 310: G659–668.
13. Marra P., Salvatore L., Mironov A. Jr. et al. The biogenesis of the Golgi ribbon: the roles of membrane input from the ER and of GM130. Mol Biol Cell. 2007; 18: 1595–1608.
14. Noaillac-Depeyre J., Gas N. Fat absorption by the enterocytes of the carp (*Cyprinus carpio* L.) Cell Tissue Res. 1974; 155: 353–65.
15. Denisova G.N., Dimov I.D., Zaitseva A.V. et al. Overloading of differentiated Caco-2 cells during lipid transcytosis induces glycosylation mistakes in the Golgi complex. Biocell. 2021; 45(3): 773–83. DOI: 10.32604/biocell.2021.014233.
16. Pavelka M., Gangl A. Effects of colchicine on the intestinal transport of endogenous lipid. Gastroenterology. 1985; 84: 544–55.
17. Pavelka M., Roth J. Functional ultrastructure Atlas of tissue biology and pathology. Springer, Wien. 2005.
18. Sabesin S.M., Frase S. Electron microscopic studies of the assembly, intracellular transport, and secretion of chylomicrons by rat intestine. J Lipid Res. 1977; 18: 496–511.
19. Santos A.J., Nogueira C., Ortega-Bellido M., Malhotra V. TANGO1 and Mia2/CTAGE5(TALI) cooperate to export bulky pre-chylomicrons/VLDLs from the endoplasmic reticulum. J Cell Biol. 2016; 213: 343–54.
20. Tso P., Balint J.A. Formation and transport of chylomicrons by enterocytes to the lymphatics. Am J Physiol. 1986; 250: G715–26.

REFERENCES

1. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Patokhimiya (Endokrinno-metabolicheskiye narusheniya). [Patokhimiya (disturbi endocrino-metabolici)]. Patologicheskaya fiziologiya v 3 tomakh. Patokhimiya. Izdaniye 3-ye, dopolnennoye i ispravlennoye. SPb.: ELBI-SPb Publ. 2007; 2. (in Russian)

2. Dimov I., Kashin, A., Zdorikova M. i dr. Mekhanizmy transporta lipidov cherez enterocit kishechnoj vorsinki [Mechanisms of lipid transport through the enterocyte of the intestinal villi]. Russian Biomedical Research. 2020; 5(2): 24–30 (in Russian)
3. Listopadova A., Burceva T., Urazgalieva I., Novikova V. Zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta i sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta u detej [Diseases of the gastrointestinal tract and the syndrome of excessive bacterial growth in children]. Medicina: teoriya i praktika. 2018; 3(1): 57 (in Russian)
4. Benito-Vicente A., Uribe K.B., Jebari S. et al. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. Int J Mol Sci. 2018; 19: E3426
5. Bezoussenko G.V., Pilyugin S.S., Geerts W.J. et al. Trans-membrane area asymmetry controls the shape of cellular organelles. Int J Mol Sci. 2015; 16(3): 5299–5333.
6. Bezoussenko G.V., Ragnini-Wilson A., Wilson C., Mironov A.A. Three-dimensional and immune electron microscopic analysis of the secretory pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. Histochem Cell Biol. 2016; 146(5): 515–27.
7. Black D.D. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007; 293: 519–24.
8. Buschmann R.J., Manke D.J. Morphometric analysis of the membranes and organelles of small intestinal enterocytes I. Fasted hamster. J Ultrastruct Res. 1981a; 76: 1–14.
9. Buschmann R.J., Manke D.J. Morphometric analysis of the membranes and organelles of small intestinal enterocytes. II lipid-fed hamster. J Ultrastruct Res. 1981b; 76: 15–26.
10. Giammanco A., Cefalù A.B., Noto D., Aversa M.R. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. Front Physiol. 2015; 6: 61.
11. Hayashi H., Fujimoto K., Cardelli J.A., Nutting D.F., Bergstedt S., Tso P. Fat feeding increases size, but not number, of chylomicrons produced by small intestine. Am J Physiol. 1990; 259: G709–19.
12. Mansbach C.M. 2nd, Siddiqi S. Control of chylomicron export from the intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016; 310: G659–668.
13. Marra P., Salvatore L., Mironov A.Jr. et al. The biogenesis of the Golgi ribbon: the roles of membrane input from the ER and of GM130. Mol Biol Cell. 2007; 18: 1595–1608.
14. Noaillac-Depeyre J., Gas N. Fat absorption by the enterocytes of the carp (*Cyprinus carpio* L.) Cell Tissue Res. 1974; 155: 353–65.
15. Denisova G.N., Dimov I.D., Zaitseva A.V. et al. Overloading of differentiated Caco-2 cells during lipid transcytosis induces glycosylation mistakes in the Golgi complex. Biocell. 2021; 45(3): 773–83. DOI: 10.32604/biocell.2021.014233.
16. Pavelka M., Gangl A. Effects of colchicine on the intestinal transport of endogenous lipid. Gastroenterology. 1985; 84: 544–55.
17. Pavelka M., Roth J. Functional ultrastructure Atlas of tissue biology and pathology. Springer, Wien. 2005.
18. Sabesin S.M., Frase S. Electron microscopic studies of the assembly, intracellular transport, and secretion of chylomicrons by rat intestine. J Lipid Res. 1977; 18: 496–511.
19. Santos A.J., Nogueira C., Ortega-Bellido M., Malhotra V. TANGO1 and Mia2/cTAGE5(TALI) cooperate to export bulky pre-chylomicrons/VLDLs from the endoplasmic reticulum. J Cell Biol. 2016; 213: 343–54.
20. Tso P., Balint J.A. Formation and transport of chylomicrons by enterocytes to the lymphatics. Am J Physiol. 1986; 250: G715–26.

УДК 616-092.9+663.911.1+663.914.13+66.061.3+621.9.048.6+677.051.122.62+621.929.7

ПРИМЕНЕНИЕ ВИБРАЦИЙ В ПРОЦЕССЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ СЫРЬЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

© Лариса Николаевна Рубцова

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет.
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Контактная информация: Лариса Николаевна Рубцова — кандидат медицинских наук, доцент.
E-mail: larisa.rubtsova@pharminnotech.com

Поступила: 09.02.2021

Одобрена: 17.03.2021

Принята к печати: 24.03.2021

РЕЗЮМЕ: Проведен анализ характеристик современных конструкций вибрационных экстракторов в сравнении с общепринятыми технологиями. Рассмотрено влияние вибрации на процесс экстракции. Исследована возможность использования вибрационного аппарата в процессе экстракции в твердофазной системе для повышения эффективности экстракции растительного сырья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: традиционные методы экстракции; экстракторы с применением вибрации; вибрационные насадки.

APPLICATION OF VIBRATIONS IN THE PROCESS OF EXTRACTION FROM RAW MATERIALS OF VEGETABLE ORIGIN

© Larisa N. Rubtsova

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. 197376, Saint-Petersburg, st. Prof. Popova, 14,
Russian Federation

Contact information: Larisa N. Rubtsova — PhD, Associate Professor. E-mail: larisa.rubtsova@pharminnotech.com

Received: 09.02.2021

Revised: 17.03.2021

Accepted: 24.03.2021

ABSTRACT: Analysis performed of the characteristics of modern designs of vibration extractors in comparison with common technologies. The influence of vibrations on the extraction process is considered. The possibility of using vibrating apparatus in the extraction process in a solid-phase system to increase the efficiency of the extraction of plant raw materials is considered.

KEY WORDS: traditional extraction methods; vibration extractors; vibrating attachments.

INTRODUCTION

The source of biologically active substances widely used in the manufacture of products in

the pharmaceutical industry is plant raw materials [1]. The main task facing scientists, chemists and technologists involved in the development of innovative technologies and modernization of

traditional processes and devices is to increase the efficiency of extraction of target components. Extraction in the liquid-solid system is one of the most common methods for extracting biologically active substances.

Traditional extractor designs contribute to stability in operation. They are easy to operate. Based on solid-liquid technology, the extraction time and the amount of product in relation to the solid matrix can be predicted. On the other hand, they have many disadvantages. They consume a large amount of expensive and pure solvents, have low extraction selectivity, have a high rate of solvent evaporation during the extraction process, and, as a rule, are characterized by a long extraction time and thermal decomposition of thermolabile compounds [8]. To overcome these disadvantages, traditional methods are constantly being modified. One of the ways to intensify production is the introduction of structures that use the effect of vibration. In this regard, we were assigned the following tasks. Study the mechanisms of the extraction processes. To give a generalized assessment of modern designs of vibration extractors in the patent literature over the past ten years. Compare traditional solid liquid extraction methods with innovative ones using vibratory technique.

MATERIAL AND METHODS

A review of the patent literature of modern designs of vibration extractors was carried out.

RESULTS

Traditionally, the extraction is carried out using extracting organic or inorganic liquids and their mixtures in contact with an insoluble solid matrix (for example, the Soxhlet method), as well as using methods of sequential increase in atmospheric pressure, such as maceration or percolation, or a simple squeezing method [15, 16]. Solid liquid extraction is based on a simple phenomenon. If a solid matrix containing extractable compounds is immersed in a liquid, the latter begins to be enriched in certain chemically bound substances, which move from the inside to the surface of the solid, and then from the surface into the liquid. This principle is based on diffusion and osmosis and is carried out by maceration, which is the simplest and most economical extraction method and is therefore widely and effectively used. The maceration process requires only a closable glass or steel container in which the solid to be extracted is covered with liquid.

To overcome the rapid saturation of a liquid strictly around a solid, random mixing is required [6]. Unfortunately, maceration is not always applicable as long contact times are required between the solid and the liquid. For example, plants cannot macerate for a very long time in water at room temperature due to the phenomena of decay. The production needs of the industry, requiring the production of large volumes of extracts in a short time, have found application in percolation extraction [2, 5]. In this case, it is possible to process significant amounts of solid material with large volumes of liquid and obtain the extract quite quickly, although at the expense of extraction efficiency, which remains low due to the limited contact between the solid and the extracting liquid. In this case, the solid matrix is not completely depleted and the substance can be recovered using another technique.

It is possible to reduce the time and intensify the mass transfer processes due to the vibration effect [17]. When a vibration field of low-frequency mechanical vibrations is imposed on the interacting phases, active hydrodynamics is enhanced. The main provisions of the scientific hypothesis of the use of vibration are the following statements. An increase in the driving force of the dissolution process and a decrease in the cohesive forces of interaction of dispersed particles with the blade. An increase in the number of equilibrium conditions of dispersed particles in a liquid dispersion medium subject to a decrease in resistance in a liquid technological mass during stirring, an increase in the rotation speed of the blade shaft and a decrease in energy consumption during the operation of the mixer. Improving the quality of mixing due to the free bottom of the working area from sediments and self-cleaning of working bodies from sediments.

Low-frequency vibrations cause high efficiency of mass transfer with high efficient performance [7]. Vibration extractors are classified into horizontal and vertical. Heat and mass transfer processes can take place in them, both in continuous and in periodic mode. Vibration promotes grinding of raw materials, as well as the occurrence of convection, turbulation and pulsation of the extractant [3].

A useful model of a vibration extractor is known, in which the technical result is achieved by a one-time injection of an extractant and a solid phase, which leads to an increase in the contact time of the phases; the presence of a heating jacket, which heats the mixture of liquid and solid phases; perforated screw turns for even distribution of the extractant and better heat transfer

conditions. All of the above causes a higher productivity of the apparatus and an increase in the efficiency of extraction [10].

In order to provide a more intensive washing of solid particles by the extractant and to increase the contact time of the phases, a design of a vibrating extractor of periodic action was proposed. The desired effect is achieved by the arrangement of rigidly fixed partitions in the apparatus with overflow slots arranged in such a way that partitions with slots alternate in the center and on the periphery. In the sections formed by the partitions, trays with conical or cylindrical perforations are installed, which are necessary for better crushing of the solid phase and increasing the intensity of mass transfer. The openings from tray to tray increase, reaching their maximum size in the lower sections of the apparatus [11].

In order to create a mode close to ideal mixing in the apparatus, vibrating nozzles are used in industry [9]. Known nozzle for vibration mass transfer apparatus, the positive effect of the use of which is to expand the range of stable operation, increase the productivity and efficiency of the processes carried out in the vibration apparatus [12]. The advantages of using such packings are specific capital investments, simplicity of design, and low metal consumption [14].

These nozzles are widely used in extractor designs. One of the latest developments with the use of this device is an extractor with a vibrating attachment. It has reduced the element base of the external recirculation loop and improved the operational characteristics of the installation [4] in comparison with the vibration extractor, which is the closest in technical solution [13, 18], which has a large number of additional devices for cleaning and returning the extractant to the apparatus body, which significantly increases capital and operational costs, installation dimensions of the device and the complexity of maintenance.

CONCLUSION

As a result of the research carried out, the following conclusions can be drawn. Among the various forms of mechanical action in the extraction processes, vibration action is one of the most effective methods. Adding a vibration field to the technological environment significantly activates and intensifies the processes of heat and mass transfer, improves the quality of mixing materials with different physical and mechanical properties, and helps to reduce the duration of technological operations and energy consumption. The vibratory effects of mixing ensure uni-

form and intense mass transfer between solid and liquid phases and have great potential for energy-saving technologies. Vibratory extractors, in comparison with traditional ones, have a higher specific productivity, provide a reduction in mixing time, metal consumption, energy consumption and capital costs. Vibrations in the process of extracting plant raw materials make it possible to increase the completeness of the extraction of biologically active substances.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radu Claudiu Fierascu, Irina Fierascu, Alina Ortan, Milen I. Georgiev, Elwira Sieniawska, Innovative Approaches for Recovery of Phytoconstituents from Medicinal Aromatic Plants and Biotechnological Production. *Molecules*. 2020; 25(2): 309.
2. Алтарев С.Н. Способ производства ароматических масляных экстрактов из растительного сырья в процессе вакуумной перколяции. Патент РФ № 2290942 C1, опубл. 10.01.2007.
3. Дубашинская Н.В., Хишова О.М., Шимко О.М. Характеристика способов получения экстрактов и их стандартизация. Часть II. Вестник фармации. 2007; 2 (36): 70–9.
4. Иванов П.П., Сорокопуд А.Ф., Иванова Л.А., Плотников И.Б. Экстрактор с вибрационной насадкой. Патент РФ № 2702581 C1. Оpubl. 08.10.2019. Бюл. № 28.
5. Кривова Л.П., Волкова А.С. Использование метода перколяции для экстракции ароматических компонентов из растительного сырья (разработка рецептуры алкогольного напитка). В сборнике: Образование, наука и технологии: проблемы и перспективы. Сборник научных трудов по материалам II международной научно-практической конференции. Под общ. ред. А.В. Туголукова. 2019: 176–80.
6. Методы экстрагирования, применяемые на фармацевтических производствах. МедИнфо. Соцсети: электронный научный журнал. [Электронный ресурс]. URL: https://medinfo.social/farmakologiya_874_876/metodyi-ekstragirovaniya-primenyuemyie-50156.html (дата обращения 01.03.2021).
7. Оробинская В.Н., Писаренко О.Н. Разработка малоотходной технологии экстрагирования биологических активных веществ из плодово-ягодного сырья методом низкочастотного вибрационного воздействия. Международный научно-исследовательский журнал. 2009; 7 (38): 117–22.
8. Просин М.В., Потапов А.Н., Иванова А.С., Полищук Е.С. Роторно-пульсационные аппараты для экстрагирования в системе твердое тело — жидкость. Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2014; 5 (10): 70–5.
9. Савенко А.В. Влияние многократного экстрагирования и температуры при переработке листов

- крапивы двудомной и березы повислой в аппарате с вибрационной тарелкой. Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств». 2017; 1: 59–66.
10. Сорокопуд А.Ф., Иванов П.П., Ворыханов А.Е. Вибрационный экстрактор. Патент РФ № 2434661 C1. опубл. 27.11.2011. Бюль. № 33.
 11. Сорокопуд А.Ф., Иванов П.П., Карчин К.В. Вибрационный экстрактор непрерывного действия. Патент РФ № 2467782 C1. опубл. 27.11.2012. Бюль. № 33.
 12. Сорокопуд А.Ф., Иванов П.П. Насадка для вибрационных массообменных аппаратов. Патент РФ № 2548983 C1. опубл. 20.04.2015. Бюль. № 11.
 13. Сорокопуд А.Ф., Иванов П.П., Халтурин М.А. Экстрактор вибрационный. Патент РФ № 2525300 C1. опубл. 10.08.2014. Бюль. № 9.
 14. Сорокопуд А.Ф., Мустафина А.С., Бакин И.А., Игушов Н.В. Особенности обработки замороженных плодов жимолости в аппарате с вибрационной тарелкой. Вестник международной академии холода. 2017; 4: 3–9.
 15. Цебренько К.Н. Исследование техники для экстракции маслянистого материала способом непрерывной многоступенчатой перколяции. В сборнике: Актуальные вопросы современного социально-экономического развития России: проблемы теории и практики. Сборник научных трудов Национальной (всероссийской) научно-практической конференции. 2019: 625–34.
 16. Шмыгарева А.А., Куркин В.А., Саньков А.Н. Способ получения экстракта крушины ломкой методом модифицированной мацерации. Патент РФ №2716503 C1, опубл. 12.03.2020. Бюль. № 8.
 17. Яцун С.Ф., Мищенко В.Я., Мищенко Е.В. Влияние вибрационного воздействия на процесс экстракции в пищевой промышленности. Известия вузов. Пищевая технология. 2009; 4: 70–2.
 18. Ganin P. G., Markova A. V., Moshinskii A. I. et al. Calculating the Extraction of a Substance from a Porous System with a Variable Diffusion Coefficient. Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2020; 54(5): 838–43.
 19. Radu Claudiu Fierascu, Irina Fierascu, Alina Ortan, Milen I. Georgiev, Elwira Sieniawska, Innovative Approaches for Recovery of Phytoconstituents from Medicinal. Aromatic Plants and Biotechnological Production. Molecules. 2020; 25(2): 309.
 20. Altaryov S.N. Sposob proizvodstva aromaticeskikh maslyanykh ekstraktov iz rastitel'nogo syr'ya v processe vakuumnoj perkolyacii. [Method for the production of aromatic oil extracts from plant raw materials in the process of vacuum percolation]. Patent RF № 2290942 C1, publ. 10.01.2007. (in Russian)
 21. Dubashinskaya N.V., Hishova O.M., Shimko O.M. Harakteristika sposobov polucheniya ekstraktov i ih standartizaciya [Characteristics of methods for obtaining extracts and their standardization]. Chast' II. Vestnik farmacii. 2007; 2(36): 70–9. (in Russian)
 22. Ivanov P.P., Sorokopud A.F., Ivanova L.A., Plotnikov I.B. Ekstraktor s vibracionnoj nasadkoj. [Extractor with vibrating attachment]. Patent RF № 2702581 C1. Opubl. 08.10.2019. Byul. № 28. (in Russian)
 23. Krivova L.P., Volkova A.S. Ispol'zovanie metoda perkolyacii dlya ekstrakcii aromaticeskikh komponentov iz rastitel'nogo syr'ya (razrabotka receptury alkogol'nogo napitka). [The use of the percolation method for the extraction of aromatic components from plant materials (development of the formulation of an alcoholic beverage)]. V sbornike: Obrazovanie, nauka i tekhnologii: problemy i perspektivy. sbornik nauchnykh trudov po materialam II mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Pod obshch. red. A.V. Tugolukova. 2019: 176–80. (in Russian)
 24. Metody ekstragirovaniya, primenyaemye na farmacevticheskikh proizvodstvakh. [Methods of extraction used in pharmaceutical industries]. MedInfo Publ. Social: elektronnyj nauchnyj zhurnal. [Elektronnyj resurs]. URL: https://medinfo.social/farmakologiya_874_876/metodyi-ekstragirovaniya-primenyaemye-50156.html (date of the application 01.03.2021). (in Russian)
 25. Orobinskaya V.N., Pisarenko O.N. Razrabotka malootodnoj tekhnologii ekstragirovaniya biologicheski aktivnykh veshchestv iz plodovo-yagodnogo syr'ya metodom nizkochastotnogo vibracionnogo vozdejstviya. [Development of low-waste technology for extracting biologically active substances from fruit and berry raw materials by the method of low-frequency vibration exposure]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2009; 7(38): 117–22. (in Russian)
 26. Prosin M.V., Potapov A.N., Ivanova A.S., Polishchuk E.S. Rotorno-pul'sacionnye apparaty dlya ekstragirovaniya v sisteme tverdoe telo — zhidkost'. [Rotary-pulsating apparatus for solid-liquid extraction]. Izvestiya vuzov. Prikladnaya himiya i biotekhnologiya. 2014; 5(10): 70–5. (in Russian)
 27. Savenko A.V. Vliyanie mnogokratnogo ekstragirovaniya i temperatury pri pererabotke list'ev krapivy dvudomnoj i berezy povisloy v apparate s vibracionnoj tarelkoj. [Influence of multiple extraction and temperature during processing of leaves of stinging nettle and drooping birch in an apparatus with a vibrating plate]. Nauchnyj zhurnal NIU ITMO. Seriya «Processy i apparaty pishchevykh proizvodstv». 2017; 1: 59–66. (in Russian)
 28. Sorokopud A.F., Ivanov P.P., Voryhanov A.E. Vibracionnyj ekstraktor. [Vibrating extractor]. Patent RF № 2434661 C1. publ. 27.11.2011. Byul. № 33. (in Russian)

REFERENCES

11. Sorokopud A.F., Ivanov P.P., Karchin K.V. Vibracionnyj ekstraktor nepreryvnogo dejstviya. [Continuous Vibrating Extractor]. Patent RF № 2467782 C1. publ. 27.11.2012. Byul. № 33. (in Russian)
12. Sorokopud A.F., Ivanov P.P. Nasadka dlya vibracionnyh massoobmennyyh apparatov. [Attachment for vibrating mass transfer apparatus]. Patent RF № 2548983 C1. publ. 20.04.2015. Byul. №11. (in Russian)
13. Sorokopud A.F., Ivanov P.P., Halturin M.A. Ekstraktor vibracionnyj. [Vibrating extractor]. Patent RF № 2525300 C1. publ. 10.08.2014. Byul. № 9. (in Russian)
14. Sorokopud A.F., Mustafina A.S., Bakin I.A., Igushov N.V. Osobennosti pererabotki zamorozhennyh plodov zhimolosti v apparate s vibracionnoj tarelkoj. [Peculiarities of processing frozen fruits of dryness in an apparatus with a vibrating plate]. Vestnik mezhdunarodnoj akademii holoda. 2017; 4: 3–9. (in Russian)
15. Cebrenko K.N. Issledovanie tekhniki dlya ekstrakcii maslyanichnogo materiala sposobom nepreryvnoj mnogostupenchatoj perkolyacii. [Investigation of the technique for the extraction of oily material by the method of continuous multistage percolation]. V sbornike: Aktual'nye voprosy sovremennogo social'no-ekonomicheskogo razvitiya Rossii: problemy teorii i praktiki. Sbornik nauchnyh trudov Nacional'noj (vsrossijskoj) nauchno-prakticheskoy konferencii. 2019: 625–34. (in Russian)
16. Shmygareva A.A., Kurkin V.A., San'kov A.N. Sposob polucheniya ekstrakta krushiny lomkoj metodom modifizirovannoj maceracii. [A method of obtaining extract of buckthorn brittle by the method of modified maceration]. Patent RF №2716503 C1, publ. 12.03.2020. Byul. № 8. (in Russian)
17. Yacun S.F., Mishchenko V.Ya., Mishchenko E.V. Vliyaniye vibracionnogo vozdejstviya na process ekstrakcii v pishchevoj promyshlennosti. [The influence of vibration on the extraction process in the food industry]. Izvestiya vuzov. Pishchevaya tekhnologiya. 2009; 4: 70–2. (in Russian)
18. Ganin P. G., Markova A.V., Moshinskii A.I. et al. Calculating the Extraction of a Substance from a Porous System with a Variable Diffusion Coefficient. Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2020; 54(5): 838–43.

УДК 616+378.147+37.018.432+001.891+681..5.01+004.891/.896+004.946+621.397.13/.398

РОЛЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ И МОБИЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОБРАЗОВАНИИ И НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

© Елена Федоровна Касьяненко¹, Лариса Николаевна Рубцова²,
Иван Добромиров Димов³

¹ Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. 196084, Санкт-Петербург, Черниговская ул., д. 5

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Лариса Николаевна Рубцова — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры ПАХТ. E-mail: larisa.rubtsova@pharminnotech.com

Поступила: 03.02.2021

Одобрена: 11.03.2021

Принята к печати: 24.03.2021

РЕЗЮМЕ: Онлайн-образование в медицинских вузах требует инновационных подходов при изучении клинических дисциплин и при проведении научно-исследовательской работы студентов (НИРС). Цифровые инновационные технологии, искусственный интеллект, создание больших баз данных (Big Data) во всех областях медицины, использование мобильного и дистанционного обучения помогают образованию и научно-исследовательской работе (НИР) студентов выйти на новый уровень и справиться с растущими вызовами. Изучение специальных дисциплин становится намного эффективнее при использовании интерактивных программ дополненной и виртуальной реальности. Тренажеры-симуляторы, математическое и компьютерное моделирование помогают в освоении анатомии, физиологии, хирургии, терапии и пр. Студенты-медики вузов Санкт-Петербурга технологически готовы и используют в онлайн-обучении и НИР интеллектуальные технологии и программы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онлайн-образование; исследовательская работа студентов; Big Data; интеллектуальные технологии; виртуальная реальность; телемедицина.

THE ROLE AND PROSPECTS OF THE USE OF INTELLECTUAL AND MOBILE TECHNOLOGIES IN EDUCATION AND RESEARCH WORK OF STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITIES OF ST. PETERSBURG

© Elena F. Kasiyanenko¹, Larisa N. Rubtsova², Ivan D. Dimov³

¹ Saint-Petersburg State Academy of Veterinary Medicine. 196084, Saint-Petersburg, Chernigovskaya st., Building 5

² Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. 197376, Saint-Petersburg, st. Prof. Popova, 14, Russian Federation

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Larisa N. Rubtsova — PhD, Associate Professor. E-mail: larisa.rubtsova@pharminnotech.com

Received: 03.02.2021

Revised: 11.03.2021

Accepted: 24.03.2021

ABSTRACT: Online education in medical schools requires innovative approaches in the study of clinical disciplines and the conduct of research work of students. Digital innovative technologies, artificial intelligence, the creation of large databases (Big Data) in all areas of medicine, the use of mobile and distance learning help students' education and research work to reach a new level and cope with growing challenges. The study of special disciplines becomes much more effective when using interactive programs of augmented and virtual reality. Simulators, mathematical and computer modeling help in the development of anatomy, physiology, surgery, therapy, etc. Medical students of St. Petersburg universities are technologically ready and use intelligent technologies and programs in online education and research.

KEY WORDS: online education; student research work; Big Data; intelligent technologies; augmented and virtual reality; telemedicine.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 во многом повлияла на жизнь, учебу и научно-исследовательскую деятельность студентов и аспирантов [11]. В условиях нынешней неопределенности профессорско-преподавательскому составу трудно предложить четкие рекомендации относительно того, как студенты могут продолжить свою научно-исследовательскую работу (НИР) и основные учебные проекты.

В высшей школе учащиеся, преподаватели и сотрудники начали приспосабливаться к новым стратегиям преподавания и проведения НИР. Многие исследовательские группы стали выполнять работу удаленно, в то время как другие вернулись в аудитории и лаборатории на ограниченной основе. Группы медиков, которые проводили клинические эксперименты, не смогли возобновить нормальную исследовательскую деятельность. Последние данные при ранжированном поиске показали, что только четверть из всех колледжей и университетов США осенью 2020 г. вернулись к нормальной деятельности [13]. В Евросоюзе продолжают действовать строгие ограничительные меры, предусматривающие полный запрет работы вузов в обычном режиме (данные на апрель 2021 г.). В Российской Федерации по результатам масштабного проекта социологов РАНХиГС и Минобрнауки России в мае 2020 г. 99% высших учебных заведений перешли на работу в дистанционном режиме [10–12, 15]. Во втором учебном полугодии в связи с вакцинацией ситуация во многом исправилась, но тем не менее некоторые вузы в России продолжают работать на удаленном либо частично дистанционном режиме.

Беспрецедентное нарушение нормальной академической и научно-исследовательской деятельности весной 2020 г. потребовало экстраординарных решений в вопросах образования и проведения НИРС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предоставить ранжированную информацию из современных отечественных и зарубежных источников о решении проблем в высшем образовании и НИРС, связанных с удаленной учебной и научной работой. Дать характеристику особенностям использования инновационных методов НИРС в Санкт-Петербургских медицинских вузах с применением искусственного интеллекта, мобильных технологий и дистанционного подхода на фоне пандемических вызовов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблемно-аналитический ранжированный поиск информации в зарубежной и отечественной литературе. Мониторинг, анкетирование и последующий метаанализ результатов исследования в Санкт-Петербургском государственном университете ветеринарной медицины (СПбГУВМ), Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете (СПбХФУ), Санкт-Петербургском государственном медицинском педиатрическом университете (СПбГПМУ) среди добровольных участников, 250 студентов бакалавриата и магистратуры. Предметом исследования было изучение интеллектуальных и мобильных технологий, различных форм дистанционного

участия в учебном процессе и научно-исследовательской работе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перевод аудиторного обучения на онлайн-образование медицинских вузов в мире вызывает очень большую тревогу. Основная проблема заключается в проведении практических занятий и научно-исследовательской работы, требующих присутствия в поликлинике, больнице или лаборатории. Поскольку большинство предметов являются клиническими, их нелегко изучать онлайн. Есть определенные аспекты медицинского образования, которые трудно заменить онлайн-ресурсами. Для хирургических стажеров одной из самых больших проблем является отсутствие операций из-за отмены факультативных случаев. Практически все студенты считают, что только с помощью системы онлайн-образования трудно реализовать медицинские и ветеринарные компетенции. Этот постулат подтверждается многочисленными данными литературы и коррелирует с нашими исследованиями [4, 14].

Цифровые инновационные технологии, искусственный интеллект (ИИ), создание больших баз данных (Big Data) во всех областях медицины помогают образованию и НИРС выйти на новый уровень и справиться с растущими вызовами [7, 8].

Big Data, или большая база данных, в медицине — это не только огромный объем оцифрованной информации, хранящейся в сетях Интернета, но и инновационные технологии для анализа и обработки этой информации. При помощи различных интеллектуальных персональных устройств студенты и преподаватели используют данные ресурсы в любое удобное для них время и в любом месте.

Революционным достижением технологий Big Data является создание электронной карты пациента (Electronic Health Records, EHR в англ. варианте). Она была впервые предложена в США на смену бумажным носителям и содержит персонализированные данные о пациенте. Такие показатели, как лабораторные исследования, клиническая симптоматика, схемы лечения, лекарственные средства и другие, хранятся в базе данных и всегда доступны для пациента и врача. В электронную карту поступает информация о больном через программы на интеллектуальных устройствах (смартфоны, умные часы, браслеты и др.). Это физическая активность, частота сердечных сокращений, частота дыхания, насыщенность

крови кислородом и т.д. Данные электронной карты врач может дистанционно анализировать и (как наставник) консультировать студента-медика, одновременно общаясь в чате с пациентом в режиме реального времени.

Онлайн-образование можно улучшить, сделав его более интерактивным: показывая медицинские процедуры в реальных ситуациях, предоставляя краткую информацию и виртуальные 3D-инструменты для их имитации. Использование тренажеров-симуляторов для подготовки и практического освоения интерактивных моделей, реконструирующих органы в 3D-проекции и воссоздающих их на экране, является неоценимым опытом для учащихся. При помощи технологий дополненной (augmented reality, AR) и виртуальной реальности (virtual reality, VR) студенты-медики могут наблюдать за проведением хирургических, терапевтических или диагностических манипуляций. Возможно также обсуждать возникшие проблемы с врачом в режиме реального времени, одновременно делая сравнительный анализ предпринимаемого вмешательства с помощью информации, полученной из Big Data. Российские студенты технологически готовы к использованию таких инструментов [2, 5, 6, 16]. В таблице 1 представлены данные об использовании инновационного программного обеспечения студентами различных медицинских вузов Санкт-Петербурга.

Математическое и компьютерное моделирование студенты используют для изучения, описания и прогнозирования аспектов физиологии, анатомии, фармакологии, биохимии, технологии производства лекарств и других областей медицины. Моделирование может быть применено к принципам, варьирующим от молекулярных механизмов до физиологии и строения всего организма человека в целом. Студентам необходимы консультации специалистов-преподавателей, имеющих опыт в каждой из этих областей [1, 3, 9].

Для дистанционного общения с преподавателем 100% респондентов пользуются следующими программами: поисковые системы Google и Yandex, чаты Вконтакте, Одноклассники, Фейсбук, Твиттер, Skype, Viber, WhatsApp, мобильные программы Office и Word. Набирает обороты программа Zoom — это облачный сервис видео-конференц-связи, который студенты используют для виртуальных занятий с преподавателем с помощью видео- и аудиосвязи, во время проведения живых чатов. Программа позволяет записывать

Таблица 1

Программное обеспечение, используемое студентами-медиками
в учебном процессе и в НИРС

Table 1

Software used by medical students in the educational process and in scientific research work with students

СПбГВМУ Студенты 3-го курса	СПбХФУ Бакалавры и магистры	СПбГПМУ Специалитет (1-й курс)
Merck Vet Manual APP. Большая база данных для врачей ветеринарной медицины	Mathcad, COMSOL Multiphysics, Minitab, Office, Компас-3D и Mathcad. Инженерные математические про- граммы моделирования для анализа и расчета	VOXEL-MAN: 3D-Navigator, Inner Organs, Brain and Skull, Upper Limb. Программы анатомического моделирования о детальном анатомическом строении органов и их структур

уроки, чтобы просматривать и повторять ма-
териал позже.

В сложный период онлайн-обучения на
помощь приходит телемедицина. Это поня-
тие обозначает, прежде всего, оказание меди-
цинских услуг дистанционно. С ее помощью
можно поставить предварительный диагноз,
провести консультацию и сделать первичный
осмотр. В процессе могут принимать участие
студенты, аспиранты, стажеры. С помощью
телемедицины также можно проводить круг-
лые столы, видео-конференции и консульта-
ции. Наиболее популярные версии мобильных
программ телемедицины: англоязычная плат-
форма HealthTap и российские программы
Яндекс.Здоровье, DocDoc (проект Сбербан-
ка), сервис DOC+, Medved.Telemed, Qapsula,
Робомед и Medesk.

Важной частью проведения исследований
является возможность донести научную ин-
формацию до широкой аудитории. Студенты
должны стремиться распространять свой про-
ект через форумы, включая студенческие или
преподавательские блоги, подкасты или уни-
верситетские газеты. Другой вариант — разра-
батывать инфографику для передачи ключевой
информации в более привлекательной форме.

С помощью онлайн-формата студенты мо-
гут получить опыт преподавания и даже со-
здать свой образовательный исследователь-
ский проект. Особое значение это имеет для
аспирантов, поскольку существенно способ-
ствует их исследовательским навыкам и буду-
щему трудоустройству.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги исследования, можно за-
ключить следующее: цифровизация медици-
ны, внедрение интеллектуальных технологий

и устройств, создание больших баз данных
помогает преодолевать трудности, связанные
с онлайн-обучением. Особое значение приоб-
ретают право свободного доступа студентов к
онлайн-базам данных, в частности к данным
электронных медицинских карт или отделов
общественного здравоохранения. Благодаря
этому и при помощи опытного преподавате-
ля-наставника студенты смогут выявлять за-
кономерности, предсказывать результаты и
выводить гипотезы для своих будущих иссле-
дований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов А.М., Пастушенко В.Л., Иванов Д.О. и др. Современные аспекты внедрения в лечебную прак-
тику и учебный процесс инновационных медицин-
ских визуализационных цифровых технологий. Пе-
диатр. 2018; 9(4): 5–11. DOI: 10.17816/PED945-11.
2. Артюх Л.Ю., Зайцева А.В. Система «Студент-пре-
подаватель, студент-ученик» как способ подготовки
молодых преподавателей на кафедре анатомии че-
ловека. Единство науки, образования и практики —
медицине будущего: Сборник научных трудов, по-
священный 110-летию со дня рождения академика
АМН СССР, профессора Д.А. Жданова и 260-летию
ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Воронеж, 25 мая 2018
года. Главный редактор В.Н. Николенко. Воронеж:
Научная книга; 2018: 303–4.
3. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М.
Здоровье. Создание и применение автоматизиро-
ванных систем для мониторинга и скринирующей
диагностики нарушений здоровья. Опыт разработ-
ки и обоснование применения автоматизированных
систем для мониторинга и скринирующей диагно-
стики нарушений здоровья. СПб.: Коста; 2006.
4. Гамзатова С.А., Айдынбекова З.Т., Магомедбе-
ков Р.Э. Дистанционное обучение студентов ме-
дицинского колледжа в условиях самоизоляции в

- период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Текст: непосредственный. Молодой ученый. 2020; 38(328): 41–3. URL: <https://moluch.ru/archive/328/73693>.
5. Ижунинов М.А. Big Data в здравоохранении. Молодой ученый. 2019; 50(288): 8–10. [Электронный ресурс]. URL: <https://moluch.ru/archive/288/65036>.
 6. Касьяненко Е.Ф., Рубцова Л.Н., Димов И.Д., Богомолова В.Ю. Дистанционное и мобильное обучение в медицинских вузах: проблемы и перспективы. Современные проблемы науки и образования. 2019; 5. DOI 10.17513/spno.29216.
 7. Касьяненко Е.Ф., Рубцова Л.Н. Пути развития научно-исследовательской работы студентов в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете. Международный журнал экспериментального образования. 2018; 9: 11–15. DOI: 10.17513/mjeo.11830.
 8. Леванов В.М., Перевезенцев Е.А., Гаврилова А.Н. Дистанционное образование в медицинском вузе в период пандемии COVID-19: первый опыт глазами студентов. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2020; (2): 3–9. DOI: 10.29188/2542-2413-2020-6-2-3-9.
 9. Леванович В.В., Суслова Г.А., Гостимский А.В. Роль и место современных образовательных технологий в медицинском вузе. Педиатр. 2013; 4(4): 3–7. DOI: 10.17816/PED443-7.
 10. Нарбут Н.П., Алешковский И.А., Гаспаришвили А.Т., Крухмалева О.В. Вынужденное дистанционное обучение как стимул технологических изменений высшей школы России. Вестник РУДН. Серия: Социология. 2020; 20(3): 611–21. DOI: 10.22363/2313-2272-2020-20-3-611-621.
 11. Карелина Н.Р., Хисамутдинова А.Р., Артюх Л.Ю., Денисова Г.Н. Преподавание дисциплины «Анатомия человека» в новых условиях в период эпидемии COVID-2019. Педиатр. 2020; 11(3): 13–22. DOI: 10.17816/PED11313-22.
 12. Лесовая А.А., Зайцева А.В., Артюх Л.Ю. и др. Система взаимопомощи студентов-медиков как способ подготовки молодых анатомов-преподавателей. Материалы II Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Естественнонаучные основы медико-биологических знаний», Рязань, 29–30 апреля 2019 года. Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 2019: 241–2.
 13. Grading in a Pandemic (Still). Transforming Teaching & Learning Print. 2020 Available at: <https://www.insidehighered.com/digital-learning/article/2020/08/12/many-colleges-will-return-normal-grading-fall-will-semester-be> [Accessed 5 April, 2021]
 14. Mohamed A. A. Mahdy. The Impact of COVID-19 Pandemic on the Academic Performance of Veterinary Medical Students Front. Vet. Sci.; 2020. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.594261>.
 15. Steven J. Elmer, John J. Durocher, Moving student research forward during the COVID-19 pandemic. Advances in Physiology Education. 2020; 44(4). <https://doi.org/10.1152/advan.00153.2020>.
 16. Zaitseva A.V., Klimenko E.S., Lesovaya A. A. et al. The system «Student-Teacher» in the educational process on the Department of Anatomy. XXIV National Congress of the Bulgarian anatomical society: Abstracts, Stara Zagora, 31 мая–02 2019 года. Stara Zagora; 2019: 35.

REFERENCES

1. Aronov A.M., Pastushenko V.L., Ivanov D.O. i dr. Sovremennyye aspekty vnedreniya v lechebnyuyu praktiku i uchebnyy protsess innovatsionnykh meditsinskikh vizualizatsionnykh tsifrovyykh tekhnologiy. [Modern aspects of implementation of innovative medical imaging digital technologies in medical practice and educational process]. 2018; 9(4): 5–11. DOI: 10.17816/PED945-11. (in Russian)
2. Artyukh L.Yu., Zaytseva A.V. Sistema “Student-prepodavatel’, student-uchenik” kak sposob podgotovki molodykh prepodavateley na kafedre anatomii cheloveka. [The system “Student-teacher, student-student” as a way of training young teachers at the Department of Human Anatomy]. Yedinstvo nauki, obrazovaniya i praktiki – meditsine budushchego: Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennyy 110-letiyu so dnya rozhdeniya akademika AMN SSSR, professora D.A. Zhdanova i 260-letiyu PMGMU im. I.M. Sechenova, Voronezh, 25 maya 2018 goda. Glavnyy redaktor V.N. Nikolenko. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2018: 303–4. (in Russian)
3. Vorontsov I.M., Shapovalov V.V., Sherstyuk Yu.M. Zdorov’ye. Sozdaniye i primeneniye avtomatizirovannykh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchey diagnostiki narusheniy zdorov’ya. Opyt razrabotki i obosnovaniye primeneniya avtomatizirovannykh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchey diagnostiki narusheniy zdorov’ya. [Health. Creation and application of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders. Experience in the development and justification of the use of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders]. SPb.: Kosta; 2006. (in Russian)
4. Gamzatova S.A., Aydynbekova Z.T., Magomedbekov R.E. Distsionnoye obucheniye studentov meditsinskogo kolledzha v usloviyakh samoizolyatsii v period pandemii novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. [Distance learning of medical college students in self-isolation during the pandemic of the new coronavirus infection Covid-19]. Tekst: neposredstvennyy. Molodoy uchenyy. 2020; 38(328): 41–3. URL: <https://moluch.ru/archive/328/73693/> (in Russian)

5. Izhunin M.A. Big Data v zdravookhraneni. [Big Data in healthcare]. *Molodoy uchenyy*. 2019; 50(288): 8–10. [Elektronnyy resurs]. URL: <https://moluch.ru/archive/288/65036/> (in Russian)
6. Kas'yanenko Ye.F., Rubtsova L.N., Dimov I.D., Bogomolova V.Yu. Distantionnoye i mobil'noye obucheniye v meditsinskikh vuzakh: problemy i perspektivy. [Distance and mobile education in medical universities: problems and prospects]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 5. DOI 10.17513/spno.29216. (in Russian)
7. Kas'yanenko Ye.F., Rubtsova L.N. Puti razvitiya nauchno-issledovatel'skoy raboty studentov v Sankt-Peterburgskom khimiko-farmatsevticheskom universitete. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. [Ways of development of scientific research work of students at the St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical University]. 2018; 9: 11–15. DOI: 10.17513/mjeo.11830. (in Russian)
8. Levanov V.M., Perevezentsev Ye.A., Gavrilova A.N. Distantionnoye obrazovaniye v meditsinskom vuze v period pandemii COVID-19: pervyy opyt glazami studentov. [Distance education at a medical school during the COVID-19 pandemic: the first experience through the eyes of students]. *Zhurnal telemeditsiny i elektronnoy zdravookhraneniya*. 2020; (2): 3–9. DOI: 10.29188/2542-2413-2020-6-2-3-9. (in Russian)
9. Levanovich V.V., Suslova G.A., Gostimskiy A.V. Rol' i mesto sovremennykh obrazovatel'nykh tekhnologiy v meditsinskom vuze. [The role and place of modern educational technologies in a medical university]. *Pediatr*. 2013; 4(4): 3–7. DOI: 10.17816/PED443-7. (in Russian)
10. Narbut N.P., Aleshkovskiy I.A., Gasparishvili A.T., Krukhmaleva O.V. Vynuzhdennoye distantionnoye obucheniye kak stimul tekhnologicheskikh izmeneniy vysshey shkoly Rossii. [Forced distance learning as a stimulus for technological changes in higher education in Russia]. *Vestnik RUDN. Seriya: Sotsiologiya*. 2020; 20(3): 611–21. DOI: 10.22363/2313-2272-2020-20-3-611-621. (in Russian)
11. Karelina N.R., Khisamutdinova A.R., Artyukh L.Yu., Denisova G.N. Prepodavaniye distsipliny “anatomiya cheloveka” v novykh usloviyakh v period pandemii COVID-2019. [Teaching the discipline “Human Anatomy” in the new conditions during the COVID-2019 epidemic]. *Pediatr*. 2020; 11(3): 13–22. DOI: 10.17816/PED11313-22. (in Russian)
12. Lesovaya A.A., Zaitseva A.V., Artyukh L.Yu. i dr. Sistema vzaimopomoshchi studentov-medikov kak sposob podgotovki molodykh anatomov-prepodavateley. [The system of mutual assistance of medical students as a way of training young anatomical teachers]. *Materialy II Vserossiyskoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiyem “Yestestvennonauchnyye osnovy mediko-biologicheskikh znaniy”*, Ryazan', 29–30 aprelya 2019 goda. Ryazan': Ryazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni akademika I.P. Pavlova. 2019: 241–2. (in Russian)
13. Grading in a Pandemic (Still). *Transforming Teaching & Learning Print*. 2020 Available at: <https://www.insidehighered.com/digital-learning/article/2020/08/12/many-colleges-will-return-normal-grading-fall-will-semester-be> [Accessed 5 April, 2021]
14. Mohamed A. A. Mahdy. The Impact of COVID-19 Pandemic on the Academic Performance of Veterinary Medical Students *Front. Vet. Sci.*; 2020. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.594261>.
15. Steven J. Elmer, John J. Durocher, Moving student research forward during the COVID-19 pandemic. *Advances in Physiology Education*. 2020; 44(4). <https://doi.org/10.1152/advan.00153.2020>.
16. Zaitseva A.V., Klimenko E.S., Lesovaya A. A. et al. The system «Student-Teacher» in the educational process on the Department of Anatomy. XXIV National Congress of the Bulgarian anatomical society: Abstracts, Stara Zagora, 31 мая–02 2019 года. Stara Zagora; 2019: 35.

ИЗУЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Евгений Александрович Лебеденко, Татьяна Викторовна Брус,
Алефтина Алексеевна Кравцова, Михаил Сергеевич Некрасов,
Сарнг Саналович Пюрвеев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург,
Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Евгений Александрович Лебеденко — студент 4 курса, педиатрический факультет.
E-mail: schlaudummkopf@gmail.com

Поступила: 03.02.2021

Одобрена: 11.03.2021

Принята к печати: 24.03.2021

РЕЗЮМЕ: Современные условия жизни человека сопряжены с постоянным влиянием стрессовых воздействий. Доказано, что оно является важным фактором возникновения и прогрессирования различных заболеваний, в том числе психических и психоневрологических патологий. По этой причине неспецифические эффекты психотропных препаратов на сегодняшний день являются важной и актуальной проблемой фармакологии, так как растет частота их применения в связи с увеличением заболеваемости, и как следствие — частота побочных и нежелательных реакций на их прием. Одной из важнейших групп препаратов, применяемых для лечения и купирования психических заболеваний, являются антипсихотики, в частности препараты первого поколения — типичные нейролептики. Они имеют выраженный антипсихотический эффект, однако столь же выражены и специфические побочные эффекты — экстрапирамидные расстройства: нейролептический паркинсонизм, акатазию, а также злокачественный нейролептический синдром, выраженность которых некогда служила индикатором терапевтического эффекта, и которые в достаточной мере изучены. Помимо этих специфических побочных эффектов нейролептики могут обладать и неспецифическим действием на организм. В данной работе была сделана попытка изучить влияние типичных нейролептиков на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, а в первую очередь — на щитовидную железу. В эксперименте на модели острейшего стресса была проведена нейролептическая терапия в высоких дозах продолжительностью 14 дней. В качестве типичного нейролептика применялся галоперидол, а в качестве модели острейшего стресса была выбрана модель «стресса утопления». После окончания терапии провели забор крови для исследования уровня гормонов. Полученные методом иммуноферментного анализа предварительные результаты свидетельствуют об угнетении гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы типичными нейролептиками, что выражается в снижении синтеза и секреции ее гормонов. Эти данные подтверждают тезис авторов, однако нуждаются в дальнейшем изучении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейролептики; щитовидная железа; тироксин; пролактин; стресс.

STUDY OF THE NON-SPECIFIC INFLUENCE OF TYPICAL NEUROLEPTICS ON THE CONDITION OF THE THYROID GLAND

© Evgeny A. Lebedenko, Tatyana V. Brus, Alefina A. Kravtsova,
Mikhail S. Nekrasov, Sarng S. Pyurveev

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Evgeniy A. Lebedenko — 4-year student, pediatric faculty. E-mail: schlaudummkopf@gmail.com

Received: 03.02.2021

Revised: 11.03.2021

Accepted: 24.03.2021

ABSTRACT: Modern human conditions are associated with a constant influence of stressful effects. It is proved that it is an important factor in the emergence and progression of various diseases, including mental and psycho-neurological pathologies. In this regard, the nonspecific effects of psychotropic drugs today are an important and urgent problem of pharmacology, since their frequency of use is increasing due to an increase in the incidence, and, as a result, the frequency of adverse and undesirable reactions to their intake. One of the most important groups of drugs used to treat and stop mental illnesses are antipsychotics, in particular first-generation drugs — “typical antipsychotics”. They have a pronounced antipsychotic effect, but specific side effects that are equally pronounced are extrapyramidal disorders: antipsychotic parkinsonism, akathasia, as well as malignant antipsychotic syndrome, the severity of which once served as an indicator of the therapeutic effect, and which have been adequately studied. In addition to these specific side effects, antipsychotics may have a nonspecific effect on the body. In this work, an attempt was made to study the effect of typical antipsychotics on the hypothalamic-pituitary-thyroid system, and primarily on the thyroid gland. In an experiment on an acute stress model, neuroleptic therapy was carried out in high doses for a duration of 14 days. Haloperidol was used as a typical antipsychotic, and the model of “drowning stress” was chosen as a model of acute stress. After the end of therapy, a blood was taken to study the level of hormones. The preliminary results obtained by enzyme-linked immunosorbent assay indicate that typical antipsychotics inhibit the hypothalamic-pituitary-thyroid system, which is reflected in a decrease in the synthesis and secretion of its hormones. These data confirm the thesis of the authors, but need further study.

KEY WORDS: antipsychotics; thyroid; thyroxine; prolactin; stress.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современных крупных городов жизнь человека сопряжена с постоянными стрессорными воздействиями:

- ускоренный темп жизни;
- постоянная загруженность большинства мест общественного посещения;
- стесненность и неорганизованность транспортных и пассажиропотоков;
- часто неудовлетворительное состояние экологических компонентов проживания в мегаполисе:
 - промышленная и транспортная загрязненность воздуха больших городов;
 - низкое качество питьевой воды и продуктов питания;
 - превышение предельно-допустимой концентрации (ПДК) по фактическим уровням вибрации и/или шума, световое загрязнение и т.д. [2, 12, 13].

Доказана роль хронического и острого стресса в качестве основного или индуцирующего фактора в патогенезе большого количества психических и психоневрологических патологий, таких как депрессия, посттравматический синдром, альцгеймерская деменция, шизофрения, тревожные, аффективные, другие психические расстройства [6–8, 15].

Наиболее предметные представления о диатез-стрессовом пути развития разработаны для шизофрении. В литературе рассматривается аффективно-стрессовая модель депрес-

сии. Современные западные исследования указывают на значимость диатез-стрессовых моделей для постстрессовых, тревожных и аффективных расстройств. Для данных расстройств показано, что предшествующие стрессовые события не только повышают заболеваемость, но и обуславливают уязвимость [8, 10].

Психические расстройства — одна из основных проблем здравоохранения. Только депрессия составляет 4,3% общей заболеваемости. Более 260 миллионов человек живет с тревожными расстройствами. Согласно подсчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ущерб, который ментальные расстройства нанесут мировой экономике, составит \$16,3 триллиона в период с 2011 по 2030 гг., а депрессия выйдет на первое место в мире среди всех заболеваний, обогнав инфекционные и сердечно-сосудистые [14].

Рост частоты встречаемости психических заболеваний ведет и к росту психофармакологической терапии, что в свою очередь приводит к распространению побочных и нежелательных эффектов от приема психотропных препаратов.

Антипсихотики, или нейролептики, являются одними из основных препаратов, используемых для коррекции психических расстройств.

Антипсихотические препараты, или нейролептики, — психотропные препараты, подавляющие высшую нервную деятельность,

эмоциональное состояние, поведение и способные устранять бред, галлюцинации, другие проявления психоза; при этом они не нарушают сознания, однако подавляют психомоторное возбуждение.

Термин «нейролептики» часто используют как название антипсихотических препаратов первого поколения — так называемых типичных (классических) антипсихотиков. Термин «нейролептики» был предложен в 1967 г., когда разрабатывалась классификация первых психотропных средств, и относился главным образом к препаратам, которые не только имеют выраженное антипсихотическое действие, но и способны часто вызывать характерные для них неврологические (экстрапирамидные) расстройства — нейролептический паркинсонизм, акатизию, дистонические реакции и др. Особенно часто эти побочные эффекты развиваются на фоне приема таких антипсихотических средств, как галоперидол, аминазин и трифтазин, и нередко сопровождаются психическими побочными действиями: депрессия, выраженный страх и тревога, эмоциональная индифферентность [1, 3].

Первоначально даже считалось, что развитие антипсихотического эффекта невозможно без появления экстрапирамидных расстройств, и терапевтический эффект можно соотносить и измерять по выраженности этих неврологических побочных действий. Однако впоследствии появились препараты нового ряда: клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, zipразидон, арипипразол и другие, которые вызывают характерные для типичных нейролептиков побочные действия (прежде всего в неврологической сфере) значительно реже. Появление этих препаратов, называемых атипичными антипсихотиками (атипичными нейролептиками), поставило под сомнение сам термин «нейролептик» в его прежнем понимании. Вместо этого термина в отношении данных препаратов часто употребляется термин «антипсихотики».

Помимо характерных побочных эффектов классические нейролептики могут обладать и неспецифическим действием [4, 5]. В данной работе авторы сделали попытку изучить неспецифическое воздействие типичных нейролептиков на функциональное состояние щитовидной железы (тиреоидный статус).

Авторы провели анализ литературы для составления собственной модели исследования взаимодействия нейролептиков и щитовидной железы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На модели острейшего стресса при нейролептической терапии в высоких дозах изучить неспецифическое влияние типичных нейролептиков на состояние щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на 64 самках-альбиносах крыс Wistar с массой тела на момент включения в эксперимент 250 ± 15 г.

По результатам рандомизации были сформированы 4 группы экспериментальных животных: «острый стресс + галоперидол» ($n=16$) — крысы, которые получали интраперитонеальные инъекции галоперидола в дозе 2 мг/кг и подвергались острому стрессу утопления; «острый стресс» ($n=16$) — крысы, которые подвергались острому стрессу утопления; «галоперидол» ($n=16$) — крысы, которые получали интраперитонеальные инъекции галоперидола в дозе 2 мг/кг; «контроль» ($n=16$) — крысы, которые получали интраперитонеальные инъекции физиологического раствора.

Первая группа подопытных животных иллюстрирует эффекты применения нейролептиков в условиях, приближенных к реальным условиям антипсихотической терапии. Группы «острый стресс» и «галоперидол» позволяют оценить изолированное действие острого стресса и формирующейся под его индуцирующим влиянием психической патологии и типичного нейролептика. Группа контрольных животных содержалась в равных с подопытными крысами условиях и использовалась для получения референтных значений исследуемых параметров.

С целью воссоздания условий применения нейролептиков, т.е. моделирования психической патологии, лабораторные животные подвергались острейшему стрессу. В качестве модели был выбран «стресс утопления»: крыс ежедневно в закрытых клетках помещали в емкость, стремительно наполняющуюся холодной водой до момента полного погружения клетки под воду, и находились в таком положении 10 секунд, после чего клетки извлекали из воды, крыс просушивали и возвращали в свои клетки.

Животным, получавшим инъекции нейролептика, препарат галоперидол вводили ежедневно интраперитонеально при помощи шприца в дозе 2 мг/кг массы тела. Дозировка была рассчитана, исходя из максимальной

терапевтической дозы для человека с учетом межвидового коэффициента перерасчета доз [9, 11].

По окончании эксперимента крыс подвергали декапитации с целью забора крови для определения уровня гормонов, отражающих состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. В качестве последних были выбраны тироксин и пролактин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Забор крови осуществляли сразу после декапитации путем непосредственного изъятия из зияющих сосудов шеи в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА).

Далее кровь центрифугировали в лабораторной клинической центрифуге ОПн-3.02 («ДАСТАН») в течение 15 минут при скорости 3000 об./мин для получения плазмы с дальнейшим ее замораживанием в морозильной камере при температуре -20°C .

Исследование уровня гормонов проводили методом иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов для количественного иммуноферментного определения пролактина и свободного тироксина в сыворотке крови «ИФА-пролактин» и «Тироксин-ИФА-свободный Т4» («АЛКОРБИО»).

Данные по содержанию тироксина приведены на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, изолированное влияние острого стресса ведет к снижению

уровня тироксина. В более выраженном объеме этот эффект наблюдается при изолированном действии типичного нейролептика. При совместном действии двух факторов снижение уровня тироксина проявляется наиболее ярко. При этом все изменения статистически достоверны ($p < 0,01$).

На рисунке 2 приведен анализ уровня пролактина.

В целом наблюдаются схожие эффекты, однако на уровень пролактина изолированное действие нейролептика оказывает не столь выраженное влияние, как действие острейшего стресса. При сочетанном действии, аналогично таковому на уровень тироксина, эффект наиболее сильный.

ВЫВОДЫ

Под действием типичного нейролептика наблюдается значимое и существенное снижение уровня тироксина и пролактина, что может свидетельствовать о снижении активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на всех уровнях или угнетении отдельных ее элементов.

С целью установления распространенности этих явлений и их патогенетических механизмов коллектив авторов планирует продолжить исследование данной проблемы. В новой серии экспериментов будет:

- применяться альтернативная модель острого стресса;

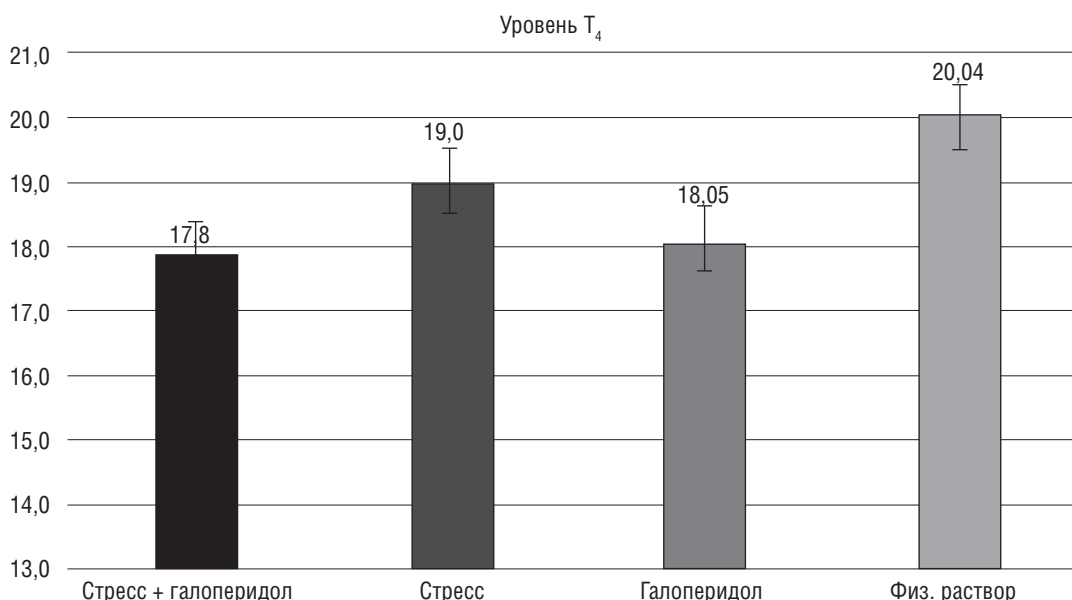


Рис. 1. Средний уровень тироксина плазмы в подопытных группах

Fig. 1. The average level of plasma thyroxine in experimental groups

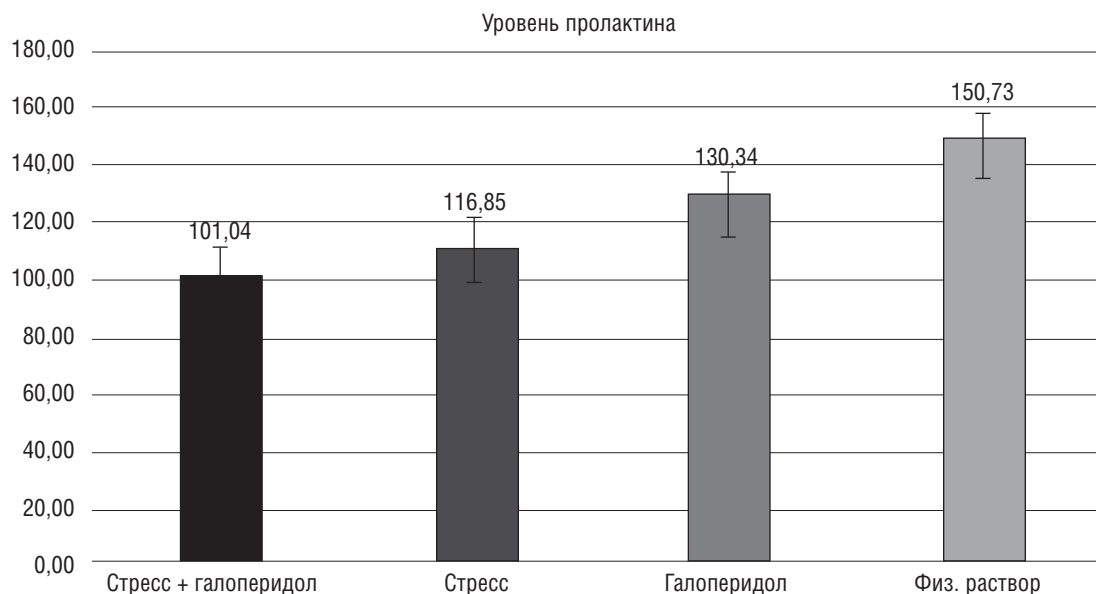


Рис. 2. Средний уровень пролактина плазмы в подопытных группах

Fig. 2. The average level of plasma prolactin in experimental groups

- проводиться морфологическое исследование щитовидной железы;
- расширяться выборка;
- анализироваться уровень гормонов пучковой зоны коры надпочечников (кортикостерон) и ТТГ;
- определяться наличие антител к клеткам щитовидной железы, тиреоглобулину, тиреопероксидазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. и др. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практикующих врачей: в 2 книгах. Сер. Рациональная фармакотерапия. М.: Литтерра. 2007; 15(1).
2. Барсукова Е.В. «Городской стресс» как психопатологический и патофизиологический феномен жизнедеятельности обитателей больших городских поселений и метод мезодиэнцефальной модуляции в лечении и коррекции состояний стрессовой и постстрессовой декомпенсации. АНИ: педагогика и психология. 2018; 1: 22.
3. Данилов Д.С. Классификации антипсихотических средств и их значение для выбора терапии шизофрении (к 60-летию появления нейролептиков). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 10: 91–100.
4. Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Соболев И.В. и др. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии. Казанский медицинский журнал. 2017; 98(1): 77–84.
5. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6(4): 26–33.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (Эндокринно-метаболические нарушения). Патологическая физиология в 3 томах. Патохимия (Издание 3-е, дополненное и исправленное). СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2007; 2.
7. Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото. Педиатр. 2017; 8(4): 39–42. DOI: 10.17816/PED8439-42.
8. Тукаев Р.Д. Триггерные механизмы биологического и психического стресса в соотношении с диатез-стрессовыми моделями психиатрии. Социальная и клиническая психиатрия. 2012; 2.
9. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005.
10. Шабанов П.Д., Бычков Е.Р., Карпова И.В. и др. Обмен моноаминов в прилежащем ядре и стриатуме при активации положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса у крыс. Наркология. 2020; 19(5): 38–43.
11. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020; 10(1): 19–28.
12. Allard S. L'impact du stress urbain. La Presse. 2013.

13. Beyel S., Wilhelm J., Mueller Ch., Zeile P., Klein U. Stresstest städtischer Infrastrukturen — ein Experiment zur Wahrnehmung des Alters im öffentlichen Raum. Der Jahrbuch der Hochschule Bochum. 2016; 6: 689–99.
14. Delefosse M.S. Le stress, maladie du siècle? Centre Permanent pour la Citoyenneté et la Participation (CPCP) AU QUOTIDIEN. 2017; I: 3–18.
15. Schnackenberg C. Warum Stress lebensbedrohliche Krankheiten verursacht. Yogalehrerin, Sängerin und Schauspieler. 2017; 9.
6. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Patokhimiya (Endokrino-metabolicheskiye narusheniya). [Pathochemistry (Endocrine-metabolic disorders)]. Patologicheskaya fiziologiya v 3 tomakh. Patokhimiya (Izdaniye 3-ye, dopolnennoye i ispravlennoye). Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ. 2007; 2. (in Russian)
7. Stroyev Yu.I., Sobolevskaya P.A., Churilov L.P., Utekhin V.I. Rol' gipokal'tsiyemii i vitamina D₃ v patogeneze fobiy pri khronicheskom autoimmunom tiroidite Khasimoto. [The role of hypocalcemia and vitamin D3 in the pathogenesis of phobias in Hashimoto's chronic autoimmune thyroiditis]. Pediatr. 2017; 8(4): 39–42. DOI: 10.17816/PED8439-42. (in Russian)

REFERENCES

1. Baranov A.A., Volodin N.N., Samsygina G.A. i dr. Racional'naya farmakoterapiya detskikh zabolevanij [Rational pharmacotherapy of children's diseases]. Rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej: v 2 knigah. Ser. Racional'naya farmakoterapiya. M.: Litterra Publ. 2007; 15(1). (in Russian)
2. Barsukova E.V. "Urban stress" as a psychopathological and pathophysiological phenomenon of the life of residents of large urban settlements and a method of mesodiencephalic modulation in the treatment and correction of stress and post-stress decompensation. ["Urban stress" as a psychopathological and pathophysiological phenomenon of the vital activity of inhabitants of large urban settlements and a method of mesodiencephalic modulation in the treatment and correction of states of stress and post-stress decompensation]. ANI: pedagogy and psychology. 2018; 1: 22. (in Russian)
3. Danilov D.S. Klassifikatsii antipsikhoticheskikh sredstv i ikh znachenie dlya vybora terapii shizofrenii (k 60-letiyu poyavleniya neyroleptikov). [Classifications of antipsychotics and their importance for the choice of therapy for schizophrenia (to the 60th anniversary of the emergence of neuroleptics)]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2011; 10: 91–100. (in Russian)
4. Glushakov R.I., Kozyrko Ye.V., Sobolev I.V. i dr. Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy i risk vozniknoveniya netireoidnoy patologii. [Diseases of the thyroid gland and the risk of non-thyroid pathology]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2017; 98(1): 77–84. (in Russian)
5. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. Rol' tireoidnykh gormonov v regulyatsii angiogeneza, kletchnoy proliferatsii i migratsii. [The role of thyroid hormones in the regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration]. Kletchnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2011; 6(4): 26–33. (in Russian)
10. Tukayev R.D. Triggernyye mekhanizmy biologicheskogo i psikhicheskogo stressa v sootnesenii s diatez-stressovymi modelyami psikiatrii. [Trigger mechanisms of biological and mental stress in relation to diathesis-stress models of psychiatry]. Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. 2012; 2. (in Russian)
9. Khabriyev R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. M.: Meditsina Publ.; 2005. (in Russian)
10. Shabanov P.D., Bychkov Ye.R., Karpova I.V. i dr. Obmen monoaminov v prilezhashchem yadre i striatume pri aktivatsii polozhitel'nykh i otritsatel'nykh emotsiogennykh zon lateral'nogo gipotalamusa u krysa. [Exchange of monoamines in the nucleus accumbens and striatum upon activation of positive and negative emotiogenic zones of the lateral hypothalamus in rats]. Narkologiya. 2020; 19(5): 38–43. (in Russian)
11. Shekunova Ye.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Vybory doz preparatov dlya doklinicheskogo issledovaniya: mezhvidovoy perenos doz. [Choice of drug dose for preclinical study: interspecies dose transfer]. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. 2020; 10(1): 19–28. (in Russian)
12. Allard S. L'impact du stress urbain. La Presse. 2013.
13. Beyel S., Wilhelm J., Mueller Ch., Zeile P., Klein U. Stresstest städtischer Infrastrukturen — ein Experiment zur Wahrnehmung des Alters im öffentlichen Raum. Der Jahrbuch der Hochschule Bochum. 2016; 6: 689–99.
14. Delefosse M.S. Le stress, maladie du siècle? Centre Permanent pour la Citoyenneté et la Participation (CPCP) AU QUOTIDIEN. 2017; I: 3–18.
15. Schnackenberg C. Warum Stress lebensbedrohliche Krankheiten verursacht. Yogalehrerin, Sängerin und Schauspieler. 2017; 9.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ИЗ ПУЛЬПЫ ЗУБА: ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

© Павел Эдуардович Лазарев, Альбина Сергеевна Могилева,
Михаил Сергеевич Некрасов, Сарнг Саналович Пюрвеев,
Евгений Александрович Лебеденко, Яна Олеговна Карабасова,
Руслан Иванович Глушаков

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Павел Эдуардович Лазарев — студент 3 курса, педиатрический факультет.
E-mail: drlazarev78@gmail.com

Поступила: 03.02.2021

Одобрена: 11.03.2021

Принята к печати: 24.03.2021

РЕЗЮМЕ: Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) имеют широкий спектр возможности применения в медицине, при этом их источником традиционно является костный мозг. В настоящей статье рассматриваются свойства стволовых клеток, полученных из пульпы зуба, оценивается их иммунофенотипическое соответствие клеткам из костного мозга. Фенотипирование клеток проводили методом проточной цитометрии с помощью специфических маркеров экспрессии поверхностных антигенов, которые подтверждали соответствие фенотипа исследуемых клеток культурам МСК. Оценивается также способность к хондрогенной и остеогенной дифференцировке в условиях *in vitro* с последующей окраской для подтверждения ее успешного завершения. В результате проведенного иммуноцитохимического исследования на экспрессию поверхностных маркерных белков CD90, CD105, CD73, CD44, CD45, CD14, CD117, CD34 было подтверждено соответствие фенотипа исследуемых клеток культурам МСК. Экспрессия CD34, CD45, характерная для гемопоэтических стволовых клеток, в исследуемых культурах не наблюдалась. Дифференцировку клеток одной из проб запустили в ростовых средах в культуральном шестилуночном планшете и культивировали в течение 21 дня; на 22-й день оценивали дифференцировку клеток. Для выявления хондрогенной дифференцировки клетки окрашивали альциановым синим, а для остеогенной дифференцировки — ализариновым красным, что по специфической окраске позволяло визуализировать соответствующие структуры и подтверждать процессы клеточной дифференцировки. По результатам морфологического исследования стволовые клетки, содержащиеся в пульпе зуба, соответствуют по морфологии и иммунофенотипу МСК, полученным из костного мозга и пупочного канатика. МСК, полученные из пульпы зуба, перспективно использовать в травматологии, челюстно-лицевой хирургии, стоматологии, а также при лечении термических поражений и различных заболеваниях (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 1-го типа и т.д.), при этом стволовые клетки можно выделять не только из пульпы молочных зубов, но и из пульпы постоянных при экстракции зуба по показаниям ортодонта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стволовые клетки; пульпа зуба; проточная цитометрия; иммунофенотип; дифференцировка.

STEM CELLS FROM TOOTH PULP: IMMUNOPHENOTYPIC CHARACTERISTICS AND DIFFERENTIATION

© Pavel E. Lazarev, Albina S. Mogileva, Mikhail S. Nekrasov,
Sarnng S. Purveev, Evgeniy A. Lebedenko, Yana O. Karabasova, Ruslan I. Glushakov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Pavel E. Lazarev — 3rd year student, faculty of pediatrics. E-mail: drlazarev78@gmail.com

Received: 03.02.2021

Revised: 11.03.2021

Accepted: 24.03.2021

ABSTRACT: Mesenchymal stem cells have a wide range of applications in medicine; traditionally, bone marrow is their source. This article discusses the properties of stem cells derived from tooth pulp, evaluates their immunophenotypic correspondence to cells from bone marrow. The methods are a cytometer study of the expression of surface antigens that confirm the phenotype of the studied cells according to the cultures of mesenchymal stem cells, the ability to chondrogenic and osteogenic differentiation *in vitro* is also evaluated, followed by staining to confirm its successful completion. As a result of an immunocytochemical study on the expression of surface marker proteins CD90, CD105, CD73, CD44, CD45, CD14, CD117, CD34, the phenotype of the studied cells was confirmed to correspond to mesenchymal stem cell cultures. Expression of CD34, CD45, characteristic of hematopoietic stem cells, was not observed in the studied cultures. The differentiation of the cells of one of the samples was started in growth media in a culture 6 well plate and cultured for 21 days. On day 22, differentiation was evaluated. To detect chondrogenic differentiation, cells were stained with Alcian blue, and for osteogenic differentiation, they were stained with Alizarin red, which stained the corresponding structures, which confirmed the successful differentiation. Thus, the stem cells contained in the pulp of the tooth correspond according to the morphology and immunophenotype of MSCs from the bone marrow and umbilical cord. That confirms the possibility of their use on a par with MSCs from other sources. MSCs from tooth pulp can be used in traumatology, maxillofacial surgery, dentistry, as well as in the treatment of burn wounds and various diseases (Parkinson's disease, Alzheimer's disease, diabetes mellitus, etc.). Stem cells can be isolated not only from the pulp of deciduous teeth, but also from the pulp of constants during tooth extraction according to the indications of the orthodontist.

KEY WORDS: stem cells; tooth pulp; flow cytometry; immunophenotype; differentiation.

ВВЕДЕНИЕ

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — это клетки, являющиеся предшественниками целого ряда клеток различных тканей. Они содержатся в костном мозге, жировой ткани, а также в зубной пульпе. Зубная пульпа — это ткань, формирующая внутреннюю структуру зуба; в ней содержатся стволовые клетки, которые могут дифференцироваться в клетки жировой, костной, мышечной, хрящевой и нервной тканей. Наличие этого свойства у МСК нашло применение в медицине при лечении разных заболеваний и патологий (сахарный диабет 1-го типа, цирроз печени, травмы, ортопедические патологии и т.д.), а также в реконструктивной хирургии и трансплантологии. Такой широкий спектр применения МСК обусловлен их способностью подавлять воспалительные процессы, усиливать пролиферацию клеток в месте трансплантации, стимулировать рост сосудов. Важным преимуществом данных клеток является возможность их культивирования *in vitro*, что позволяет значительно увеличивать их количество и дает возможности для исследова-

ния этих клеток. Традиционно основным источником МСК является костный мозг, но в настоящее время метод получения стволовых клеток из альтернативных источников приобретает популярность [2, 6, 10]. Выделенные МСК из пульпы зуба также можно применять при лечении разных заболеваний и патологий.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение свойств стволовых клеток, полученных из пульпы зуба, и сравнение их с мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из других источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для нашего исследования послужили МСК из пульпы молочного зуба, предоставленные Покровским банком стволовых клеток. Перед началом исследования клетки культивировали в стандартных условиях, меняя культуральную среду раз в три дня. Затем запустили хондрогенную и остеогенную дифференцировку клеток одной из проб в росто-

вых средах в культуральном шестилуночном планшете и культивировали в течение 21 дня. На 22-й день дифференцировку оценили.

Выявление дифференцировки. Непосредственно перед исследованием клетки зафиксировали 4% параформальдегидом в течение 10 минут. После этого клетки отмывали PBS 2 раза. Для выявления хондрогенной дифференцировки клетки окрашивали альциановым синим, а для остеогенной дифференцировки — ализариновым красным. Инкубация после окрашивания длилась 45 минут при температуре +4 °C. Затем клетки промыли водой 2 раза и оставили в водном растворе для анализа. Окрашенные клетки просматривали на инвертированном световом микроскопе.

Проточная цитофлуориметрия. Принцип метода проточной цитометрии основан на регистрации флуоресценции и светорассеяния от каждой отдельно взятой клетки в клеточной суспензии. Клетки одна за другой проходят через тонкий капилляр, облучаются лазерным лучом, при этом регистрируется флуоресценция и рассеянное лазерное излучение каждой клетки. Полученный сигнал передается на компьютер, обрабатывается, и полученные данные отображаются в виде различных графиков и гистограмм [1].

Отдельная проба клеток была использована для анализа на проточном цитометре. В культуральный матрас добавили трипсин для смыва клеток с твердой подложки в суспензию. Затем клетки отмыли от трипсина с помощью PBS. Пробу разделили на три пробирки, в полученную суспензию клеток вносили моноклональные антитела, меченные флуоресцентными красителями: флуоресцеин-изотиоцианатом (FITC), фикоэритрином (PE), фикоэритрином-цианином 5 (PC 5), фикоэритрином-цианином 7 (PC 7). Для выявления жизнеспособности клеток пробу окрашивали пропидия йодидом (PI). Затем потребовалась инкубация клеток в темноте после окрашивания в течение 20 минут. Далее в каждую пробу внесли по 4 мл PBS и вортиксировали. Пробирки центрифугировали в течение 7 минут. Сливали супернатант и доводили PBS до 200 мкл. Исследование выполняли на проточном цитофлуориметре FC 500 (Beckman Coulter, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

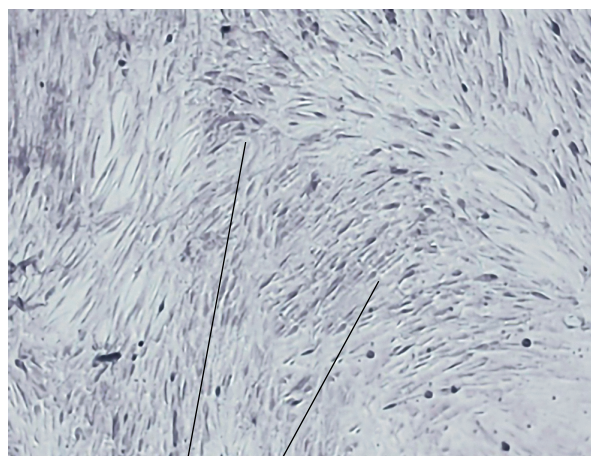
Результаты дифференцировки клеток

В результате окрашивания клеток альциановым синим (хондрогенная дифференцировка) и ализариновым красным (остеогенная

дифференцировка) в соответствующих лунках культурального планшета визуализированы соответствующие клеточные структуры, что подтверждало успешную хондрогенную и остеогенную дифференцировку МСК, выделенных из пульпы зуба (рис. 1–3).

Результаты проточной цитометрии

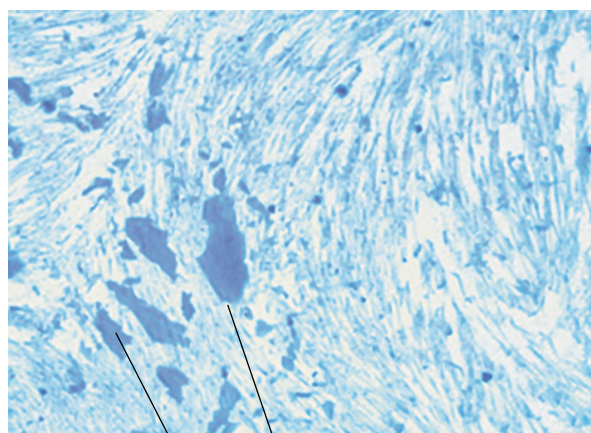
Исследование выполняли на проточном цитофлуориметре FC 500 (Beckman Coulter, USA) на базе Покровского банка стволовых клеток. Уровень жизнеспособности исследуе-



Неокрашенные стволовые клетки

Рис. 1. Нативная культура МСК из пульпы молочного зуба (микрофотография, без окраски, ×80)

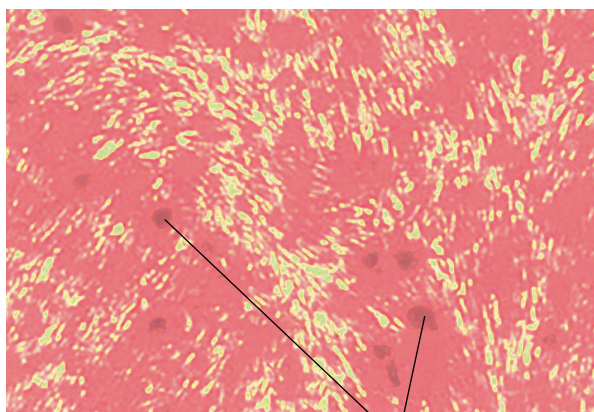
Fig. 1. The native culture of MSCs from the pulp of a milk tooth (microphotography, unpainted, ×80)



Альциановый синий связывается с мукополисахаридами

Рис. 2. Хондрогенная дифференцировка. Альциановый синий связывается с мукополисахаридами (микрофотография, окраска альциановым синим, ×80)

Fig. 2. Chondrogenic differentiation. Alcian blue binds to mucopolysaccharides (microphotography, alcian blue, ×80)



Ализариновый красный связывается с центрами кальцификации

Рис. 3. Остеогенная дифференцировка. Ализариновый красный связывается с центрами кальцификации (микрофотография, окраска ализариновым красным, $\times 80$)

Fig. 3. Osteogenic differentiation. Alizarin red binds to calcification centers (microphotography, alizarin red, $\times 80$)

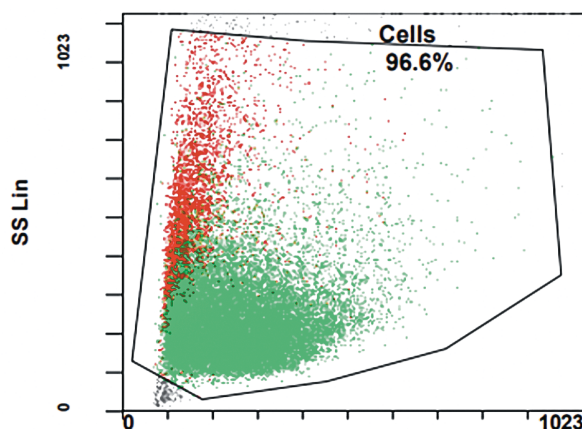


Рис. 4. Жизнеспособность клеток составила более 95%. Для выявления жизнеспособности клеток пробу окрашивали пропидия йодидом

Fig. 4. Cell viability was over 95%. To identify cell viability, the sample was stained with propidium iodide

мого образца довольно высокий и составляет более 95% живых клеток (рис. 4).

Полученные культуры клеток были исследованы на экспрессию поверхностных маркерных белков CD90, CD105, CD73, CD44, CD45, CD14, CD117, CD34.

Экспрессия CD34, CD45, характерная для гемопоэтических стволовых клеток, в исследуемых культурах не наблюдалась (рис. 5, 6).

Экспрессия CD14 присутствует в незначительном количестве (3,5%) (рис. 7).

Экспрессия CD117, характерная для опухолевых клеток, также отсутствовала в исследуемых образцах (рис. 8).

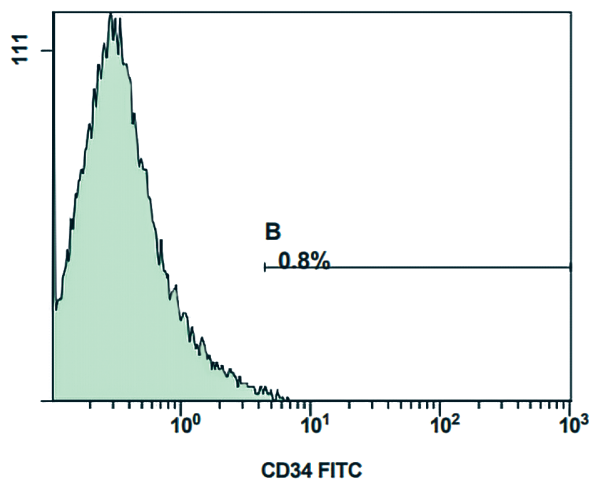


Рис. 5. Экспрессия CD34

Fig. 5. Expression of CD34

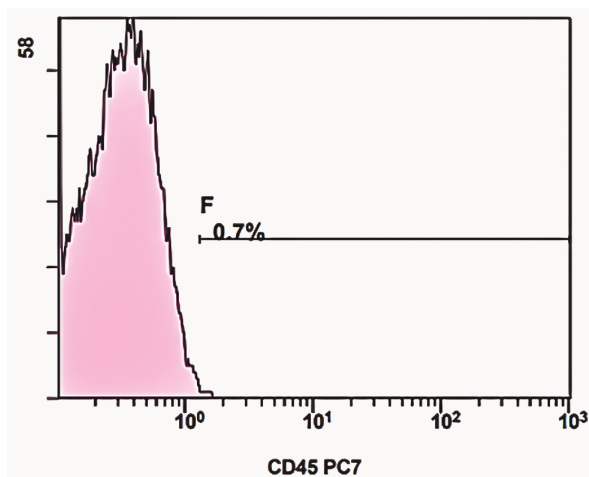


Рис. 6. Экспрессия CD45

Fig. 6. Expression of CD45

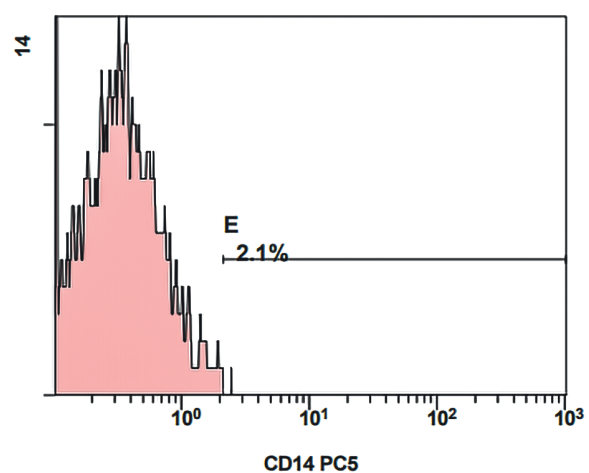


Рис. 7. Экспрессия CD14

Fig. 7. Expression of CD14

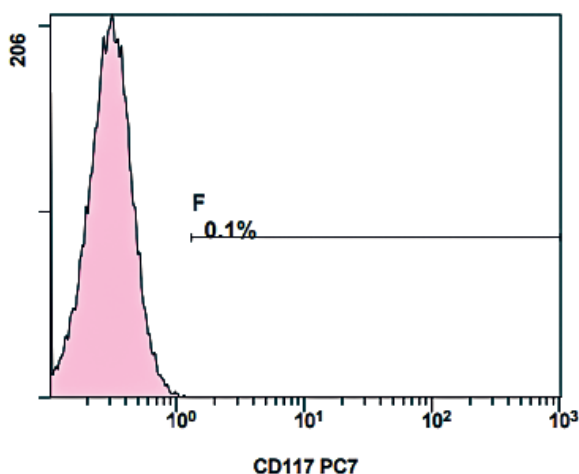


Рис. 8. Экспрессия CD117
Fig. 8. Expression of CD117

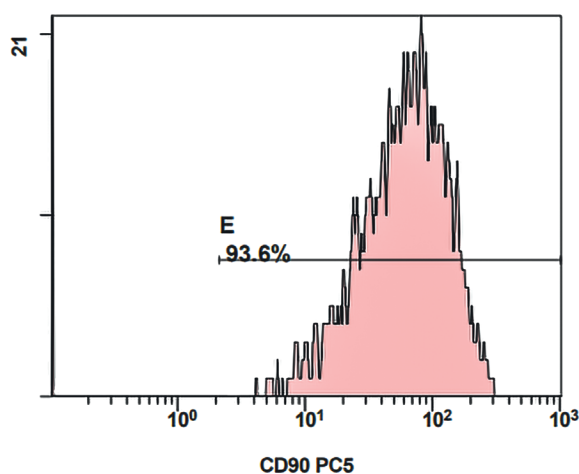


Рис. 11. Экспрессия CD90
Fig. 11. Expression of CD90

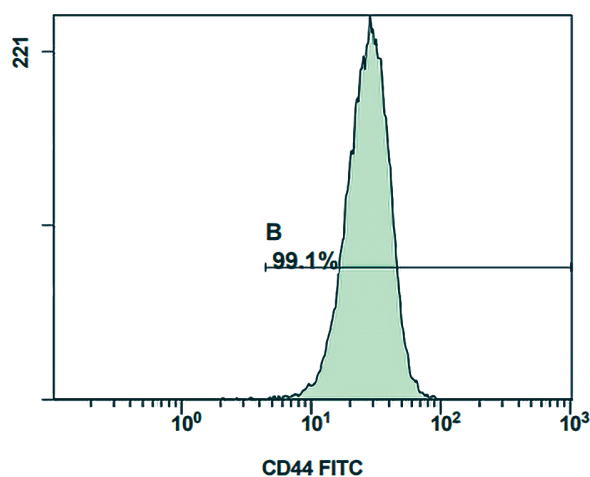


Рис. 9. Экспрессия CD44
Fig. 9. Expression of CD44

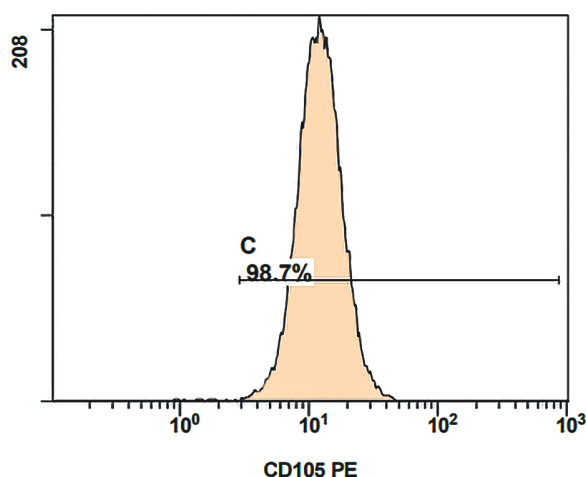


Рис. 12. Экспрессия CD105
Fig. 12. Expression of CD105

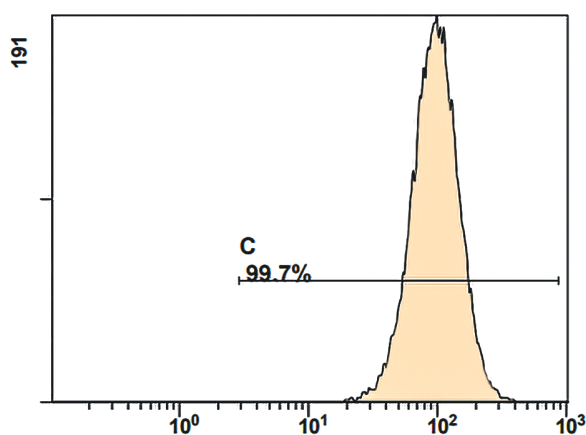


Рис. 10. Экспрессия CD73
Fig. 10. Expression of CD73

Экспрессия CD90, CD105, CD73, CD44 характеризуется высоким уровнем в исследуемых клетках. CD90, CD105, CD73, CD44 являются поверхностными белками мультипотентных клеток мезенхимального ряда (рис. 9–12).

Их уровень экспрессии соответствует МСК из костного мозга и пупочного канатика.

Таким образом, в результате проведенного иммуноцитохимического исследования было подтверждено соответствие фенотипа исследуемых клеток культурам МСК.

Окрашивание подтвердило успешную хондрогенную и остеогенную дифференцировку.

Исследованием на цитометре подтверждено соответствие фенотипа исследуемых клеток культурам МСК.

ВЫВОДЫ

Стволовые клетки, содержащиеся в пульпе зуба, соответствуют по морфологии и иммунофенотипу МСК из костного мозга и пупочного канатика. Таким образом, это подтверждает возможность их использования наравне с МСК из других источников.

Следовательно, МСК из пульпы зуба могут применяться в травматологии, челюстно-лицевой хирургии, стоматологии, лечении ожоговых ран и при лечении других различных заболеваний (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 1-го типа и т.д.) [5–9].

Стволовые клетки можно выделить не только из пульпы молочных зубов, но также и из пульпы постоянных при удалении зуба по показаниям ортодонта. Такие стволовые клетки можно заготавливать во время смены молочных зубов (или при удалении зуба) и хранить в криобанке для дальнейшего использования. Заготовленные клетки подойдут не только «хозяину» зуба, но и всем его родственникам. [3, 4].

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность генеральному директору Покровского банка стволовых клеток Ш.Ф. Адылову и сотруднику В. Багаевой.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. 3-е издание, дополненное и переработанное. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 2.
- Астахов М., Галонжжа Ж. Исследование влияния частиц оксида железа на мезенхимальные стволовые клетки пупочного канатика человека. Материалы Всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука-2019». Forcipe. 2019; 2: 538–9.
- Бакунина Н.С., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Шабанов П.Д. Фармакология полипrenoлов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013; 11(4): 44–53.
- Жукова Л.В., Тапильская Н.И., Хацкевич Г.А. Роль хламидийной инфекции в заболеваниях пародонта. Институт стоматологии. 1999; 3(4): 32–33.
- Зиновьев Е.В., Юдин В.Е., Асадулаев М.С. и др. Опыт применения стволовых клеток при лечении ожогов кожи. Педиатр. 2018; 9(4): 12–27. DOI: 10.17816/PED9412-7.
- Cooper L.F. The current and future treatment of edentulism. Journal of Prosthodontics. 2009; 18(2): 116–22. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2009.00441.x.
- Monteiro N., Smith E.E., Angstadt S. et al. Dental Cell Sheet. Biomimetic Tooth Bud Model, Biomaterials. 2016. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.08.024.
- Huang G.T., Gronthos S., Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. J Dent Res. 2009; 88: 792–806.
- Ravindran S., George A. Biomimetic extracellular matrix mediated somatic stem cell differentiation: applications in dental pulp tissue regeneration. Front Physiol. 2015; 6: 118. DOI: 10.3389/fphys.2015.00118.
- Monteiro N., Yelick P. Advances and Perspectives in Tooth Tissue Engineering. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2016: Ahead of print. DOI: 10.1002/term.2134.
- Monteiro N., Yelick P. Alveolar complex regeneration. In: Tolstunov L., editor. Horizontal Alveolar Ridge Augmentation in Implant Dentistry: A Surgical Manual: Wiley-Blackwell; 2015.
- Young C.S., Terada S., Vacanti J.P. et al. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. Journal of Dental Research. 2002; 81(10): 695–700. DOI: 10.1177/154405910208101008.
- Alekseyev V.V., Alipov A.N., Andreyev V.A. i dr. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike v 2-kh tomakh. 3-ye izdaniye, dopolnennoye i pererabotannoye. M.: GEOTAR-Media Publ. 2013; 2. (in Russian)
- Astakhov M., Galonzhka ZH. Issledovaniye vliyaniya chastits oksida zheleza na mezenkhimal'nyye stvolovyye kletki pupochnogo kanatika cheloveka. [Investigation of the effect of iron oxide particles on mesenchymal stem cells of the human umbilical cord]. Materialy vserossiyskogo nauchnogo foruma studentov s mezhdunarodnym uchastiyem «Studencheskaya nauka–2019». Forcipe. 2019; 2: 538–9. (in Russian)
- Bakunina N.S., Glushakov R.I., Tapil'skaya N.I., Shabanov P.D. Farmakologiya poliprenolov kak adaptogenov, snizhayushchikh intensivnost' protsessov glikirovaniya. [Pharmacology of polyprenols as adaptogens that reduce the intensity of glycation processes]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2013; 11(4): 44–53. (in Russian)
- Zhukova L.V., Tapil'skaya N.I., Khatskevich G.A. Rol' khlamidiynoy infektsii v zabolevaniyakh parodonta. [The role of chlamydial infection in periodontal disease]. Institut stomatologii. 1999; 3(4): 32–33. (in Russian)

5. Zinov'yev Ye.V., Yudin V.Ye., Asadulayev M.S. i dr. Opyt primeneniya stvolovykh kletok pri lechenii ozhogov kozhi. [Experience in the use of stem cells in the treatment of skin burns]. *Pediatr.* 2018; 9(4): 12–27. DOI: 10.17816/PED9412-27 (in Russian)
6. Cooper L.F. The current and future treatment of edentulism. *Journal of Prosthodontics.* 2009; 18(2): 116–22. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2009.00441.x.
7. Monteiro N., Smith E.E., Angstadt S. et al. Dental Cell Sheet. Biomimetic Tooth Bud Model, *Biomaterials.* 2016. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.08.024.
8. Huang G.T., Gronthos S., Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res.* 2009; 88: 792–806.
9. Monteiro N., Yelick P. Advances and Perspectives in Tooth Tissue Engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* 2016: Ahead of print. DOI: 10.1002/term.2134.
10. Monteiro N., Yelick P. Alveolar complex regeneration. In: Tolstunov L., editor. *Horizontal Alveolar Ridge Augmentation in Implant Dentistry: A Surgical Manual: Wiley-Blackwell;* 2015.
11. Ravindran S., George A. Biomimetic extracellular matrix mediated somatic stem cell differentiation: applications in dental pulp tissue regeneration. *Front Physiol.* 2015; 6: 118. DOI: 10.3389/fphys.2015.00118.
12. Young C.S., Terada S., Vacanti J.P. et al. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. *Journal of Dental Research.* 2002; 81 (10): 695–700. DOI: 10.1177/154405910208101008.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 07.12.18

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 «Forcipe» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-74242 от 02 ноября 2018 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 разделах «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 (хотя бы один из соавторов статьи должен быть либо студентом, либо молодым ученым — до 35 лет).

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.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес sovetsno.gpmu@gmail.com. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из

фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить sovetsno.gpmu@gmail.com).

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.

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 соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) 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 «Forcipe» 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.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так

же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

3. Резюме (Summary) (**1500–2000 знаков, или 200–250 слов**) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Forcipe» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в приставном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

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.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв 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. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

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.

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.

Тезисы докладов, материалы научных конф. 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.

Авторефераты

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

Описание Интернет-ресурса

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 (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)

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

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (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 пол-

ностью 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).

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.

1. 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».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. 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] (znak tochka) 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] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi 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 (znak tochka) [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 конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya 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 vnutriutrobnoy 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 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала

(ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

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 на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: forcipe@bk.ru.



СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр
Педиатрического университета,
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурального скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинико-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинико-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmfpr@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

