

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

SECHENOV
MEDICAL JOURNAL

Том/Volume 13
№ 1, 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТУТОРИАЛ ПО СТАТИСТИКЕ:
Проверка статистических гипотез

**ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ:**

Серологический ответ среди
медицинских работников,
вакцинированных
«ChAdOx1.nCoV-19 Corona»

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ:
DRESS синдром на фоне
добавления меропенема
к терапии карбамазепином

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУКА О ЖИЗНИ

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнару – канд. мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Редактор выпуска

А.А. Суфианов – д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501

Научный редактор

М.Ю. Надинская – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Редакционный совет

• **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Риццо** – MD, профессор, Университет Рома Тор Вергата, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Центральная поликлиника Тор Вергата (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свиштунов** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейрочентра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516

• **В. Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Редакционная коллегия

• **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **С.Б. Болевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.В. Зорькина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета (Саранск, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д. Макфарланд** – доц., Автономный Мадридский университет (Мадрид, Испания); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **Л. Матронади** – руководитель отделения нейрохирургии, больница Сан-Филиппо Нери (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **М.И. Секачев** – д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфианов** – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Выход в свет: 23.06.2022

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2022

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелесон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «Издательство "Трида"»

Адрес: пр-т Чайковского, 9, оф. 514, г. Тверь, 170034, Россия

Формат 60×90%

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

SECHENOV
UNIVERSITY
LIFE SCIENCES

Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru – MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 1575889100

Editor of issue

Albert A. Sufianov – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** – MD, Professor and Chairman, University of Rome Tor Vergata, Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Tor Vergata (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Vladimir Jakovljevic** – MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Editorial Board

• **Vladimir B. Anik** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Sergey B. Bolevich** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Angelina V. Zor'kina** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **J. McFarland** – Associate Professor, Autonomous University of Madrid (Madrid, Spain); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **L. Mastronardi** – Head of the Division of Neurosurgery, San Filippo Neri Hospital (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly

DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Published: 23.06.2022

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2022

Indexation: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by Publishing House Triada, Ltd

Address: 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russia

Format 60×90%. Off set print. Print run 1000 copies.

СОДЕРЖАНИЕ

РУКОВОДСТВО ПО БИОМЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКЕ

ПРОВЕРКА СТАТИСТИЧЕСКИХ ГИПОТЕЗ:
ОБЩИЕ ПОДХОДЫ В ПРАКТИКЕ МЕДИЦИНСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

*А.Ю. Суворов, Н.М. Буланов, А.Н. Шведова, Е.А. Тао,
Д.В. Бутнару, М.Ю. Надинская, А.А. Заикин*

COVID-19

СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ
РАБОТНИКОВ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ «CHADOX1
NCOV-19 CORONA» В БОЛЬНИЦЕ ТРЕТИЧНОГО
УРОВНЯ В КЕРАЛЕ, ИНДИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ
КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*С.К. Нджареккаттуваллппил, Р. Бхаскаран, Шри Радж В.,
П. Хосе, А.М. Рафи, Д. Томас, С.Дж. Инна, Л. Рафаэль,
У.Г. Уникришнан, П. Раджмохан, Ч. Валсан, П. Куттичира*

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КРЕАТИН ФОСФАТОМ
УМЕНЬШАЕТ ИШЕМИЧЕСКО-РЕПЕРFUЗИОННОЕ
ПОВРЕЖДЕНИЕ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ

*Л.А. Гаджиева, С.Б. Бoleвич, В. Яковлевич, И.А. Омаров,
Х.А. Ордасhev, М.К. Карташова*

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

DRESS СИНДРОМ НА ФОНЕ ДОБАВЛЕНИЯ
МЕРОПЕНЕМА К ТЕРАПИИ КАРБАМАЗЕПИНОМ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ю.В. Ильина, Т.А. Фёдорова, С.Я. Тазина, Т.И. Сотникова,
Н.А. Семенов, Н.В. Лоциц, С.А. Большаков,
Н.В. Киселева, Ч.С. Павлов*

БИОМЕДИЦИНА

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ДИСКРЕТНЫХ НАНОФОСФОРОВ
В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ С УЧЕТОМ ВРЕМЕНИ
ЖИЗНИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

А.О. Звягинцев, А.В. Юдинцев, А. Макги, В.А. Воденев, А.В. Звягин

ИСПРАВЛЕНИЯ

ИСПРАВЛЕНИЯ К СТАТЬЕ «ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ
ПРИМЕНЕНИЯ ОПИСАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ
В МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ»

ИСПРАВЛЕНИЯ К СТАТЬЕ «РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ОСЛОЖНЕННОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ
У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА:
ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ»

ИСПРАВЛЕНИЯ К СТАТЬЕ «DRESS СИНДРОМ
НА ФОНЕ ДОБАВЛЕНИЯ МЕРОПЕНЕМА К ТЕРАПИИ
КАРБАМАЗЕПИНОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ»

РЕТРАКЦИЯ

ОТЗЫВ СТАТЬИ «К ВОПРОСУ СТАНДАРТИЗАЦИИ
АЛЛЕРГЕННЫХ ЭКСТРАКТОВ: ПУТИ ДАЛЬНЕЙШЕГО
РАЗВИТИЯ»

ОТЗЫВ СТАТЬИ «ДЕФОРМАЦИЯ ХАГЛУНДА.
ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ»

ОТЗЫВ СТАТЬИ «ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ
И ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ»

ОТЗЫВ СТАТЬИ «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ – ОСНОВНАЯ
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ДИСЦИПЛИНА
СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ»

ОТЗЫВ СТАТЬИ «ПРЕПОДАВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ
В ПЕРВОМ МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА: ПРОШЛОЕ,
НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ»

ОТЗЫВ СТАТЬИ «ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ
И ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ЖЕЛЕЗ СТЕНОК
ПОЛЫХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ»

CONTENT

BIOMEDICAL STATISTICS TUTORIAL

4 STATISTICAL HYPOTHESIS TESTING: GENERAL
APPROACH IN MEDICAL RESEARCH

*Alexander Yu. Suvorov, Nikolay M. Bulanov,
Anastasia N. Shvedova, Ekaterina A. Tao, Denis V. Butnaru,
Maria Yu. Nadinskaia, Alexey A. Zaikin*

COVID-19

14 SEROSURVEILLANCE AMONG HEALTHCARE WORKERS
VACCINATED WITH CHADOX1 NCOV-19 CORONA
VACCINE IN A TERTIARY HOSPITAL OF KERALA, INDIA:
PROSPECTIVE COHORT STUDY

*Swathi K. Njarekkattuvalappil, Ramesh Bhaskaran, Sree Raj V,
Ponnu Jose, Aboobacker M. Rafi, Joe Thomas, Susheela J. Innah,
Lucy Raphael, Uttumadathil G. Unnikrishnan, Priyanka Rajmohan,
Chithra Valsan, Praveenlal Kuttichira*

PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

24 CREATINE PHOSPHATE PRECONDITIONING REDUCES
ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN ISOLATED RAT
HEART

*Luiza A. Gadjeva, Sergey B. Bolevich, Vladimir Jakovlevich,
Israpil A. Omarov, Hasan A. Ordashev, Maria K. Kartashova*

INTERDISCIPLINARY PROBLEMS

34 DRESS SYNDROME ON THE BACKGROUND OF ADDING
MEROPENEM TO CARBAMAZEPINE THERAPY:
A CLINICAL CASE

*Yulia V. Ilyina, Tatiana A. Fedorova, Serafima Y. Tazina,
Tatiana I. Sotnikova, Natalya A. Semenenko, Natalia V. Loshchits,
Stepan A. Bolshakov, Nataliia V. Kiseleva, Chavdar S. Pavlov*

BIOMEDICINE

43 LIFETIME IMAGING OF THE DISCRETE
NANOPHOSPHORS IN BIOLOGICAL SYSTEMS

*Artyom O. Zvyagintsev, Andrey V. Yudin, Alireza Maleki,
Vladimir A. Vodeneyev, Andrei V. Zvyagin*

ERRATUM

55 ERRATUM FOR THE ARTICLE “BASIC PRINCIPLES OF
DESCRIPTIVE STATISTICS IN MEDICAL RESEARCH”

56 ERRATUM FOR THE ARTICLE “RADICAL SURGERY FOR
COMPLICATED CHOLELITHIASIS IN ELDERLY PATIENTS:
THREE CLINICAL CASES”

58 ERRATUM FOR THE ARTICLE “DRESS SYNDROME
ON THE BACKGROUND OF ADDING MEROPENEM TO
CARBAMAZEPINE THERAPY: A CLINICAL CASE”

RETRACTION

60 RETRACTION OF THE ARTICLE “ALLERGENIC
EXTRACTS STANDARDIZATION: PROSPECTS FOR THE
FUTURE”

61 RETRACTION OF THE ARTICLE “HAGLUND SYNDROME.
HISTORICAL AND SYSTEMATIC REVIEW”

62 RETRACTION OF THE ARTICLE “THE CLINICAL FEATURES
AND COURSE OF PSORIATIC ARTHRITIS IN CHILDREN”

63 RETRACTION OF THE ARTICLE “EPIDEMIOLOGY AS
A PROPHILACTIC DISCIPLINE IN CONTEMPORARY
MEDICINE”

64 RETRACTION OF THE ARTICLE “TEACHING
EPIDEMIOLOGY IN THE I.M. SECHENOV FIRST MSMU:
THE PAST, THE PRESENT AND THE FUTURE”

65 RETRACTION OF THE ARTICLE “THE PROBLEMS OF CLASSIFICA-
TION AND SPECIFIC FEATURES OF MORPHOGENESIS OF GLANDS
LOCATED IN THE WALLS OF HOLLOW INTERNAL ORGANS”



Statistical hypothesis testing: general approach in medical research

Alexander Yu. Suvorov, Nikolay M. Bulanov✉, Anastasia N. Shvedova, Ekaterina A. Tao,
Denis V. Butnaru, Maria Yu. Nadinskaia, Alexey A. Zaikin

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Statistical hypothesis testing is one of the key steps in modern medical research. Initially, scientists formulate a research hypothesis based on which the statistical hypothesis is then developed and statistically tested. This review provides the null and alternative hypotheses' compiling examples for different research questions and the general algorithm for their testing using t-test. The authors also describe type I errors, which are necessary to interpret *p-values* estimated from statistical tests, and type II errors, which are used to assess study power. The article focuses on effect size and its calculation methods, and the difference between statistically significant and clinically significant effects. The associations between effect size, sample size, and type II error are also discussed.

Keywords: statistics as topic; null hypothesis; type I error; type II error; effect size; *t*-test

MeSH terms:

STATISTICS AS TOPIC

BIOMEDICAL RESEARCH

RESEARCH DESIGN

For citation: Suvorov A.Yu., Bulanov N.M., Shvedova A.N., Tao E.A., Butnaru D.V., Nadinskaia M.Yu., Zaikin A.A. Statistical hypothesis testing: general approach in medical research. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(1): 4–13. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.426.08>

CONTACT INFORMATION:

Nikolay M. Bulanov, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (919) 100-22-79

E-mail: bulanov_n_m@staff.sechenov.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 05.04.2022

Accepted: 11.05.2022

Published Online: 16.06.2022

Date of publication: 23.06.2022

УДК [61:57.084];311.1

Проверка статистических гипотез: общие подходы в практике медицинских исследований

А.Ю. Суворов, Н.М. Буланов✉, А.Н. Шведова, Е.А. Тао, Д.В. Бутнару,
М.Ю. Надинская, А.А. Заикин

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия*

Аннотация

Проверка статистических гипотез – один из ключевых этапов современных исследований в области медицины. На начальном этапе ученые выдвигают исследовательскую гипотезу, на основе которой формулируют статистическую гипотезу, которая поддается проверке с помощью статистических тестов. В руководстве представлены примеры составления нулевой и альтернативной статистических гипотез для разных исследовательских вопросов, представлен общий алгоритм их проверки на примере t -теста. Авторы разбирают концепции ошибок I рода, которые необходимы для интерпретации p -значений, полученных в статистических тестах, и ошибок II рода, которые используют для расчета мощности исследования. Существенное внимание уделено понятию размера эффекта и его оценке, различиям между статистически и клинически значимыми эффектами. Продемонстрирована взаимосвязь между размером эффекта, численностью выборки и величиной ошибки II рода.

Ключевые слова: статистика как раздел; нулевая гипотеза; ошибка I рода; ошибка II рода; размер эффекта; t -тест

Рубрики MeSH:

СТАТИСТИКА КАК ТЕМА

БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЛАНИРОВАНИЕ

Для цитирования: Суворов А.Ю., Буланов Н.М., Шведова А.Н., Тао Е.А., Бутнару Д.В., Надинская М.Ю., Заикин А.А. Проверка статистических гипотез: общие подходы в практике медицинских исследований. Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 4–13. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.426.08>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Буланов Николай Михайлович, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (919) 100-22-79

E-mail: bulanov_n_m@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 05.04.2022

Принята: 11.05.2022

Дата публикации онлайн: 16.06.2022

Дата печати: 23.06.2022

List of abbreviations

BP – blood pressure

RR – relative risk

SBP – systolic blood pressure

H_0 – null hypothesis

H_1 (H_A) – alternative (null) hypothesis

Hypothesis testing is one of the essential steps in modern medical research. Many studies aim not only to describe the data but also to determine the differences in study subjects' characteristics and assess their significance. Study subjects may be patients, animal models or cell cultures. Any existing subjects' observation, with or without active intervention, can be called an experiment. In medicine, one way to conduct an experiment is by performing a designed study [1]. Strict rules and firm conditions must be defined and implemented before initiating a designed study:

- the aim of the study is accompanied by a specific *research question*;
- the objectives are formulated through which the aim can be achieved;

- one or several research hypotheses are formulated that will be tested to answer the research question;
 - the study design is determined to achieve the goal in the most effective and valid way, and to obtain reliable and reproducible results by minimizing the risk of making a mistake;
 - the inclusion and exclusion criteria are formulated without ambiguity;
 - the statistical analysis methods, which are used for achieving the objectives mentioned before and answering the research question, are described in detail.
- Thus, when designing an experiment, the researchers test a model under ideal conditions which allow them to answer the research question. In addition, designed

studies have restricted sample size and time to perform all the steps.

An example of a slightly different approach are observational exploratory studies; the main goal of which is not to confirm pre-formulated hypotheses about the influence of certain factors on the outcome but to look for any relationships and generate hypotheses. Thus, observational studies focus on determining whether there are any significant interactions between factors within the study population. In observational studies the restricted main research question that requires confirmation might be missing. However, in exploratory studies the researchers must also determine the goal, the objectives, and the study population, which is generally larger compared to the designed studies samples, in advance.

The aim of this review is to explain the main aspects of the designed research and the relationship between the research question and its answer in terms of research methodology, a key aspect of which is statistical hypotheses testing.

RESEARCH AND STATISTICAL HYPOTHESES

Every study, or experiment, begins with the formulation of a hypothesis (scientific assumption). After that, researchers try to confirm or reject the hypothesis. For example, they can assume that a particular region's bad ecology affects people's health, or that smoking is associated with a high risk of cardiovascular events. These assumptions are *research hypotheses*, that should be distinguished from *statistical hypotheses*. Statistical hypothesis represents the research hypothesis that can be analyzed by using statistical methods through an experiment with specific design.

A statistical hypothesis is a judgment about the parameters that describe a statistical population (general population), but not a sample. And the statistical population is a homogeneous group of people, for example, those at risk or of interest in the present study (experiment). Such a group may be a city population or all patients in a hospital over a certain period of time. Initially, researchers claim two hypotheses about the possible relationship of the observed phenomena (potential risk factors and outcomes): null and alternative.

The *null hypothesis*, commonly shown as H_0 , claims that observed effects, phenomena, and relationships happen randomly; meaning they are not connected. On the contrary, the *alternative hypothesis* (H_1 or H_A) claims that observed phenomena do not occur randomly and are connected. It should be noted that connection here means any association, not only causal effect. For example, a minor study assesses the differences between mean values (μ_1 and μ_2) of empirical value – total cholesterol level – in patients with or without a history of myocardial infarction (group 1 and 2,

respectively). The research hypothesis can state that groups differ or do not differ. In this case, the null hypothesis would claim that total cholesterol level is not connected with the risk of myocardial infarction, i.e. there is no difference between the two mean values (observed differences are random):

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2.$$

The alternative hypothesis claims that the observed differences are significant and not random:

$$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2.$$

The null and alternative hypotheses are *mutually exclusive*, meaning that true H_0 excludes H_1 being false and otherwise. Therefore, accepting the alternative hypothesis (existing difference between two groups) implies rejecting the null hypothesis.

STATISTICAL TESTS

Statistical tests are statistical proof methods, or inferential statistical analysis, which are used to determine whether the null hypothesis (H_0) might be rejected. It should be noted that statistical tests do not formally accept the null hypothesis but only demonstrate if we can reject it in favor of the alternative one.

Each statistical test is a mathematical function which calculates test statistics. Test statistics show how far an observed value differs from the expected value distribution, given that the null hypothesis is not rejected. The larger the test statistic value the bigger the difference between the observed and expected distributions.

Test statistics set evaluated from specific test follows defined distribution law (for more on distributions see [2]). For example, *t*-test evaluates *t*-statistics which follows Student's *t*-distribution. To reject the null hypothesis, the test statistic distribution threshold must be determined, and that threshold is called *critical value*, and corresponding probability – *significance level*.

Significance level (α) shows the probability of the true null hypothesis being incorrectly rejected. This probability is known as Type I error. Significance level and corresponding critical value are initially proclaimed in order to assess the probability of making Type I error as the lower the α the less the risk of rejecting the true null hypothesis. However, there is always a chance that this might happen, thus researchers can only minimize the risk by choosing the suitable threshold. Depending on the field of study, various α values can be chosen, for instance, medical researchers commonly use $\alpha = 0.05$. When it is highly crucial to avoid Type I error (i. e. two study groups are comparable) α would be set as low as possible ($\alpha = 0.01$ or lower).

After the test statistic is determined, researchers also obtain the *p-value* (p). *P-value* is the probability of acquiring the same results or more extreme than

imagined, with the null hypothesis being true. Extreme results are generally understood to mean results which differ greater from the expected distribution. Small *p-value* means that if the null hypothesis is true, then the chance of obtaining the same or more extreme results is rather low, therefore it is highly likely that the null hypothesis is false and can be rejected. If $p \leq \alpha$, i. e. test statistic equals critical value or exceeds it, the result is statistically significant (Fig. 1). That is why in the “Materials and Methods” section it is always stated at which *p-value* the results are considered to be statistically significant. The phrase “*P-values* below 0.05 were considered statistically significant” means that researchers chose Type I error threshold $\alpha = 0.05$.

Let us imagine that we are conducting a parallel study with two groups: one group is given the antihypertensive treatment A, the other group is given a placebo. Our null hypothesis states that the drug A effect on blood pressure (BP) is equal to placebo if we estimate the mean blood pressure at the end of the study in both groups:

- μ_{TRT} – mean BP value in patients who received treatment A;
- μ_{PLC} – mean BP value in patients who received placebo;
- $H_0: \mu_{TRT} = \mu_{PLC}$ or $\mu_{TRT} - \mu_{PLC} = 0$;
- $H_1: \mu_{TRT} \neq \mu_{PLC}$ or $\mu_{TRT} - \mu_{PLC} \neq 0$.

Using the Student’s *t*-test, we verify if we can reject the null hypothesis claiming $\mu_{TRT} - \mu_{PLC} = 0$. We can build a graph, which demonstrates *t*-statistics distribution according to the difference (Fig. 1: green lines). After conducting the experiment, we have the difference $\mu_{TRT} - \mu_{PLC}$, which corresponds with *t*-statistic = 2.5, given the null hypothesis is true (Fig. 1: Red line). We see that the observed result exceeds critical values, therefore the null hypothesis can be rejected. Corresponding *p*-value is 0.0126, thus, if the chosen α is equal to 0.05 the null hypothesis can be rejected, and the differences are statistically significant.

EFFECT SIZE

Research hypotheses are most commonly generated to identify differences or associations between certain parameters. However, not only are the differences essential but also their significance. For example, one study compared the proportion of patients who achieved therapeutic effect in the treatment group and the placebo group, and they were 10% and 80%, respectively. We see the remarkable difference equal to 70%. In another study, these proportions were equal to 45% and 55%. We see that the results differ as well, but only by 10%. In the third study, the treatment efficacy in two groups reached 75% and 80% differing only by 5%. Another example of the new antihypertensive treatment illustrates this point clearly. The new treatments X, Y, and Z lower systolic blood pressure (SBP) by 15, 8,

and 1 mmHg on average, respectively. Conventional antihypertensive treatment lowers SBP by 1 mmHg. All examples demonstrate that a certain effect exists, but it is *different* and more or less prominent.

Effect size is a wide statistical concept that refers to a certain statistic or parameter which shows the quantity of differences or associations between the distributions in different groups. In medicine, the effect size is important as it refers not only to the statistical significance but also to the clinical significance of the results observed in the study. For example, we use the average decrease in SBP as the effect size. The average decrease in SBP by 1 mmHg, most likely, is not clinically significant – for the patient, the treatment Z will not be more effective than conventional therapy, thus, from a practical point of view, its administration provides no advantages. On the contrary, too great an effect (treatment X) may be associated with complications caused by hypotension. Treatment Y is probably the best choice amongst the new drugs in clinical practice as it has a significant but not excessive antihypertensive effect.

It should be emphasized that we try to statistically determine the effect size when testing statistical hypotheses. Absolute difference rarely equals null, however it can be small and clinically insignificant and both positive and negative. On the other hand, when testing statistical hypotheses, it is necessary to

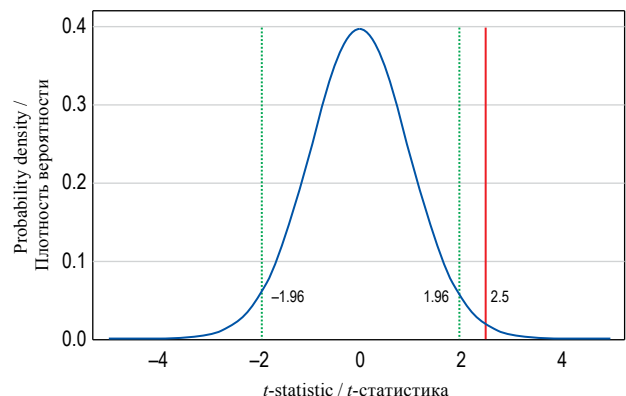


FIG. 1. *T*-distribution for 50 degrees of freedom
РИС. 1. *T*-распределение для 50 степеней свободы

Notes: green dotted lines indicate critical values of 1.96 and -1.96 corresponding to the 97.5th percentile and the 2.5th percentile, respectively, i.e. two-sided significance level $\alpha = 0.05$. B. Red solid line indicates *t*-statistics = 2.5, which exceeds critical value of 1.96 using two-tailed *t*-test ($p = 0.0126$ with specified $\alpha = 0.05$), thus the null hypothesis can be rejected, and we can accept the alternative one.

Примечания: зелеными пунктирными линиями указаны критические значения -1,96 и 1,96, соответствующие 2,5-му и 97,5-му процентиллям – двустороннему уровню значимости $\alpha = 0,05$. Красной сплошной линией обозначена *t*-статистика = 2,5, которая превышает критическое значение 1,96 при двустороннем *t*-тесте ($p = 0,0126$ при заданном $\alpha = 0,05$). Таким образом нулевая гипотеза может быть отклонена и принята альтернативная.

define the criteria for the detection of plausible clinical effect. In the antihypertensive treatment example, an average decrease in SBP of ≤ 2 mmHg can be defined as the absence of the clinical effect, 3–10 mm Hg – as a moderate effect, and >10 mm Hg – large effect. For testing research hypothesis, we want to determine whether the average decrease in SBP will at least reach a moderate effect size after treatment with the drugs X, Y, and Z.

How to measure the effect size?

Psychologist and statistician Jacob Cohen made a significant contribution to the conceptualization of effect size, writing in his later work: “The primary product of a research inquiry is one or more measures of effect size, not p values” [3]. Nowadays, there are many statistics to measure the effect size, testing any hypotheses.

Effect size measuring methods can be standardized and unstandardized. Standardized methods allow measuring the effect size for variables with both similar and different dimensions (for example, correlation coefficient for variables in different units), for combining results of different studies (meta-analysis and meta-regression), and for comparing variables varying in metrics (e. g., g/l in one study and mmol/l in another one) [4].

Methods to measure the effect size are the following (Tables S1–4 in the supplementary):

- Effect size assessing connections between numeric variables’ distributions, or how one variable’s distribution influences another (correlation coefficient, coefficient of determination);
- Effect size assessing the difference between statistics (Cohen’s d, Glass’ Δ , risk difference);
- Effect size assessing the connections between categorical variables (Cohen’s h, odds ratio).

Research hypotheses and the effect size

Effect size plays a crucial role in research and the forming of statistical hypotheses. In the beginning, researchers put a question if the observed effect occurs randomly. For example, do total cholesterol levels in exposed and control groups differ? Observed differences may be random. In order to verify if the effect is random or not, pilot studies are conducted which aim to determine the presence or absence of the effect. These studies are hypothesis-generating (for more on preferred study design for different purposes see [5]). If the effect is confirmed, pilot studies can assess its observed or hypothetical size. However, pilot studies are often restricted and do not consider the effect size validly (Fig. 2).

The pilot studies are followed by confirmatory studies that determine a certain effect size. For example, a pilot study established that smoking in men aged 35–45, who live in urban area, increases the risk of cardiovascular diseases over 10 years (relative risk

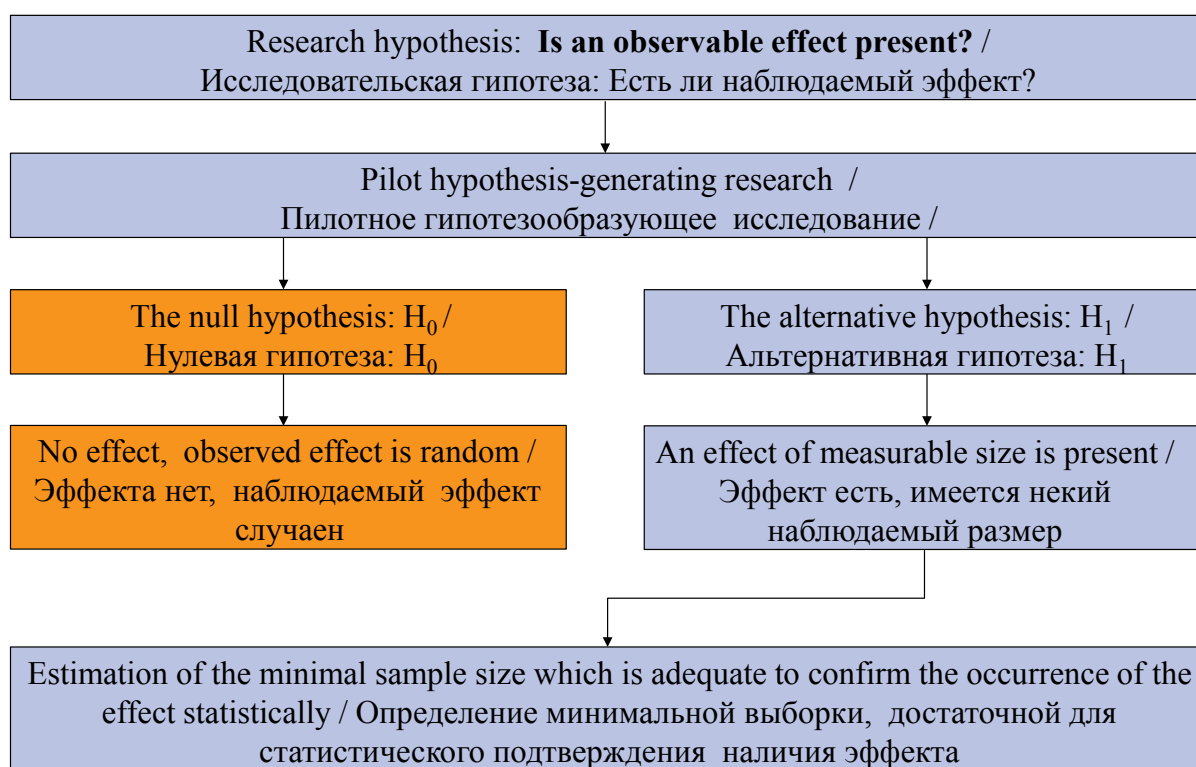


FIG. 2. Flowchart of the hypothesis-generating studies

РИС. 2. Схема проведения гипотезообразующих исследований

(RR) is X). Researchers then have to question whether this is true for men living in the rural area. To conduct such a study, we can rely on the data from the city group and expect that the effect size (RR) will be at least X (Fig. 3). It is also possible that according to our research assumptions, the effect will be n -fold less, so we can conduct a study that will be able to detect the effect size of at least X/n .

The concept of the effect size allows avoiding pilot studies as the results of previous research can be used. One of the key concepts in medical research is the *effect size threshold* that should be plausible from a practical point of view. For example, in the study of a new drug for weight loss in patients weighing more than 200 kg, a statistically significant weight loss of 1 kg was obtained after one year. The effect is statistically significant but has no benefit for the patients: within 1 year, nutritionists (and patients themselves) would likely want to achieve a more noticeable weight loss. It would probably be more justifiable to introduce an effect size threshold of 10 or 15 kg.

ONE-SIDED AND TWO-SIDED STATISTICAL TESTS

Two-sided tests

Let us return to the antihypertensive treatment example. There is a promising new treatment (TRT) that is supposed to lower SBP; however, we do not know how

effective it will be in clinical research. The conventional antihypertensive treatment (CTRL) is administered to the control group. Estimated average decrease in SBP will be μ_{TRT} and μ_{CTRL} in the treatment group and in the control group, respectively.

If the aim of our study is to determine which treatment is more effective, the null hypothesis asserts $H_0 : \mu_{TRT} = \mu_{CTRL}$ and the alternative one asserts the opposite $H_1 : \mu_{TRT} \neq \mu_{CTRL}$. Hence, we can divide the latter into two simple statements:

$$H_1 = \begin{cases} \mu_{TRT} > \mu_{CTRL} \\ \mu_{TRT} < \mu_{CTRL} \end{cases}$$

In other words, we test alternative hypotheses for two scenarios: when TRT is more effective than CTRL and when TRT is less effective. Tests used to check both statements are called two-sided tests. For example, if we analyze t -statistic probability distribution (Fig. 1), one will notice two opposite critical values of 1.96 and -1.96 (two-sided test with a given $\alpha = 0.05$). In two-sided tests, the significance level is divided by half and critical values of each side are $\alpha/2$:

$$\begin{cases} \alpha_{right} = \alpha/2 \\ \alpha_{left} = \alpha/2 \end{cases}$$

Given α equals 0.05 (5%), the null hypothesis will be rejected, if observed t -statistic exceeds any of the two critical values (2.5% and 97.5%) indicated by

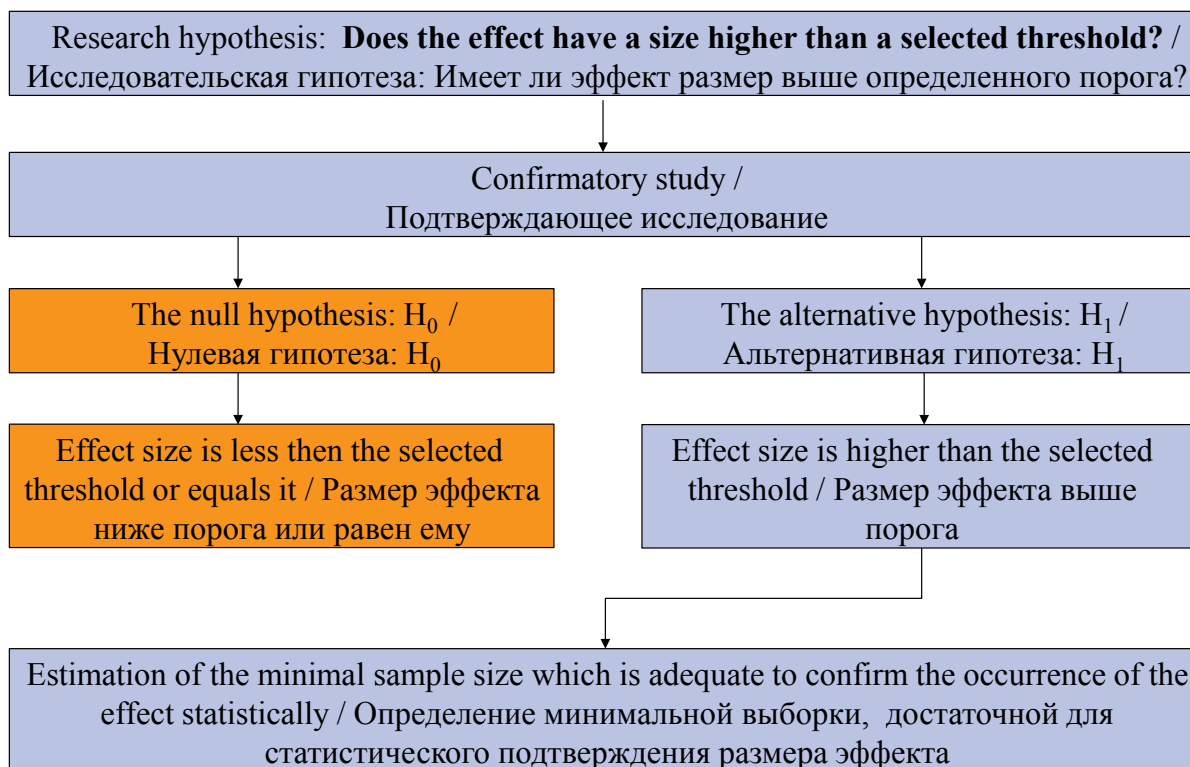


FIG. 3. Flowchart of confirmatory studies

РИС. 3. Схема проведения подтверждающих исследований

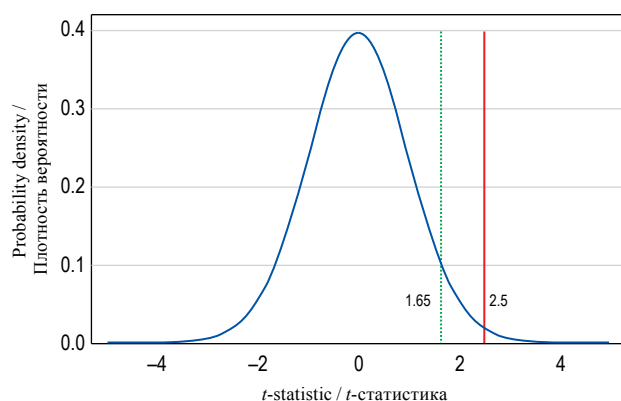


FIG. 4. One-sided *t*-test illustration

РИС. 4. Иллюстрация одностороннего *t*-теста

Notes: the green line indicates critical value of 1.65 which corresponds with one-sided significance level $\alpha = 0.05$; *p*-value is 0.006 for *t*-statistic $t = 2.5$ (red line): the result is clinically significant, given the chosen type I error value as $p < \alpha$.

Примечания: зеленая линия обозначает критическое значение 1,65, соответствующее одностороннему уровню значимости $\alpha = 0,05$. Для статистики $t = 2,5$ (красная линия) *p*-value = 0,006: результат статистически значим при выбранном значении ошибки I рода, поскольку $p < \alpha$.

green lines (Fig. 1). So why do researchers use two-sided tests?

As the TRT effectiveness has yet to be discovered, the two-sided test is appropriate for all scenarios: TRT and CTRL have approximately the same effectiveness, TRT is better or worse than conventional treatment.

One-sided tests

On the other hand, if the main question is whether the new treatment is more effective than the conventional one, the hypotheses would change. The actual goal is to determine the significant effect size $\mu_{TRT} > \mu_{CTRL}$.

In this case, the null and alternative hypotheses assert the following:

$$\begin{cases} H_0 = \mu_{TRT} \leq \mu_{CTRL} \\ H_1 = \mu_{TRT} > \mu_{CTRL} \end{cases}$$

To test this hypothesis, one-sided tests are used not only to estimate the *certain effect size* but also its *direction*. In this case, it must be verified if the test

statistic exceeds the critical value located on the right side of the distribution on the graph (Fig. 4).

TYPE I AND II ERRORS

We discussed type I errors but for valid interpretation of the results we should consider another type of errors (Table).

Type I error (α , false-positive result) occurs when the true null hypothesis is rejected and the false alternative hypothesis is accepted. For example, a researcher assumes that the differences are significant between two groups, however in fact they are random.

Type II error (β , false-negative result) occurs when neither the false null hypothesis is rejected nor the true alternative hypothesis is accepted. For example, researchers consider the differences to be random, however in fact they are significant and occur not randomly.

To conduct a successful experiment, the risk of type I and II errors should be minimized. Type I error, as mentioned previously, is the significance level of the test which is then compared to the *p-value*. The low risk of type I error means that with high probability, the true null hypothesis will not be rejected.

Type II error shows the probability of rejecting the incorrect null hypothesis equal to $(1 - \beta)$. This probability is known as *statistical test power* = $1 - \beta$. In medical studies, the minimal acceptable is usually set to 80%, i. e. the maximal type II error is 20%.

ADEQUATE SAMPLE SIZE AND THE CONCEPT OF STATISTICAL HYPOTHESIS TESTING

The last step in statistical hypothesis testing is to choose the adequate sample size required for accepting or rejecting the null hypothesis [6]. We can summarize the statistical hypothesis testing in the flowchart shown in Fig. 5.

After formulating the research question and assuming the expected effect size, the researcher should do the following:

- choose the most suitable statistical test which relates with the effect size distribution law in statistical population;

Table. Type I and II errors
Таблица. Ошибки I и II рода

In statistical population / В статистической популяции	In the study / В ходе исследования	After testing H_0 / Результат проверки H_0	Probability / Вероятность
H_0 true / H_0 верна	H_0 not rejected / H_0 не отклонена	Decision not to reject is correct / Решение не отклонять верное	$P = 1 - \alpha$
H_0 true / H_0 верна	H_0 rejected / H_0 отклонена	Incorrect (false) rejection, Type I error / Ошибочное отклонение, ошибка I рода	$P = \alpha$
H_0 false / H_0 неверна	H_0 not rejected / H_0 не отклонена	Decision not to reject is incorrect (false), Type II error / Решение не отклонять ошибочное, ошибка II рода	$P = \beta$
H_0 false / H_0 неверна	H_0 rejected / H_0 отклонена	Correct rejection / Верное отклонение	$P = 1 - \beta$

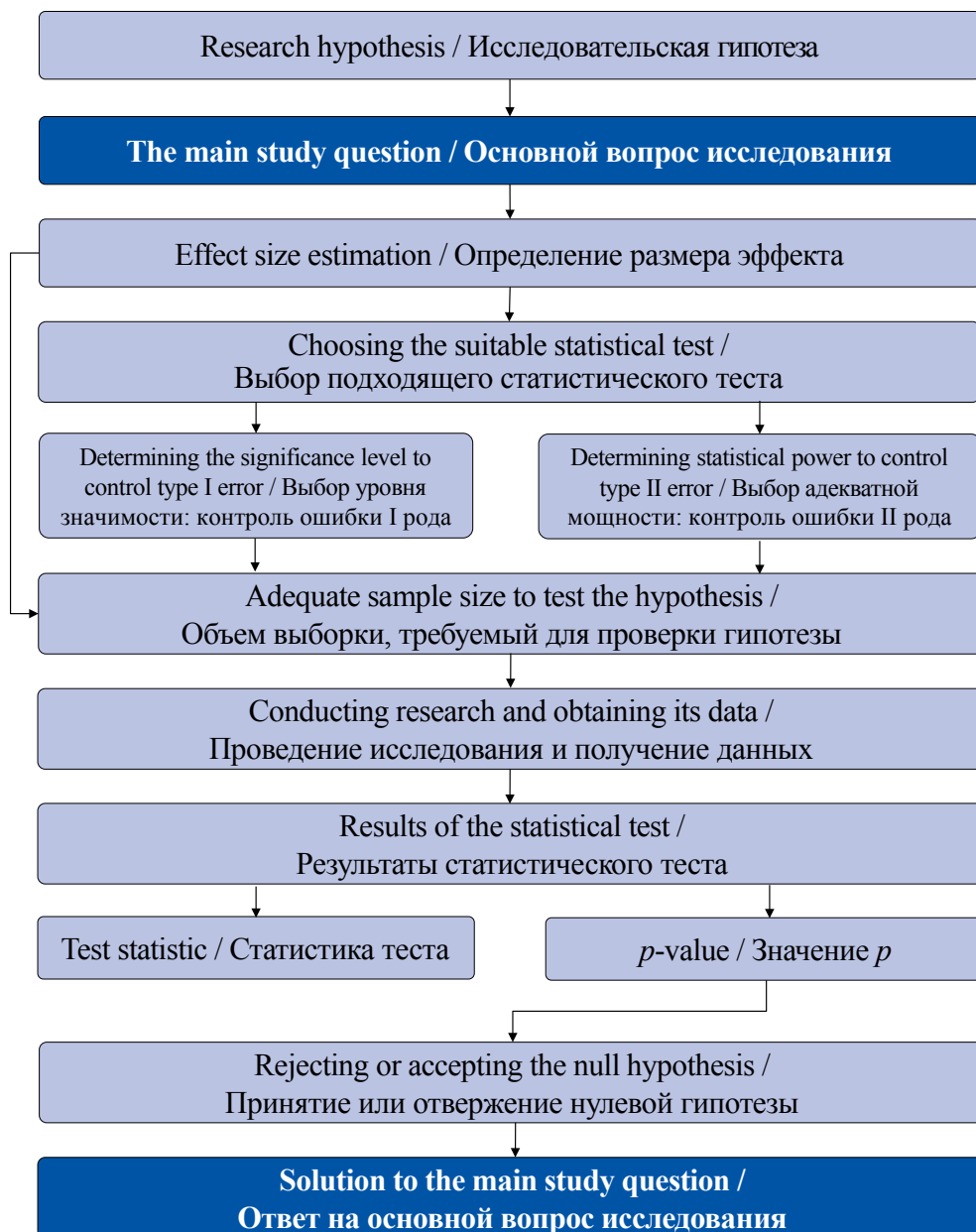


FIG. 5. Flowchart of the statistical hypothesis testing
РИС. 5. Схема проверки статистических гипотез

- choose the suitable significance level and study power;
- calculate the adequate sample size.

Only after performing all those steps, can we conduct the statistical test. But what is the connection between study power, significance level, effect size, and sample size? Let us assume that we are trying to statistically determine the effect size E with power $1 - \beta$, significance level α (Fig. 6A), and sample size n [7]. We note in advance that the test significance level α must remain fixed under any circumstances. If the researcher wants to keep the sample size the same but to increase the power, the simplest solution is to

assume that we will observe a larger effect size, for example, twofold (or $E \times 2$). In this case, the power will actually increase (Fig. 6B). However, in reality, the researcher cannot voluntarily observe a larger or smaller effect, moreover, the assumption of the effect size is only a research hypothesis. In this case, the effect size should not increase either; however, as the sample size increases, the study power also increases (Fig. 6C). Thus, if one wants to obtain a certain effect size with the strict significance level, the only way to minimize the risk of falsely accepting an incorrect null hypothesis (β) is to increase the sample size.

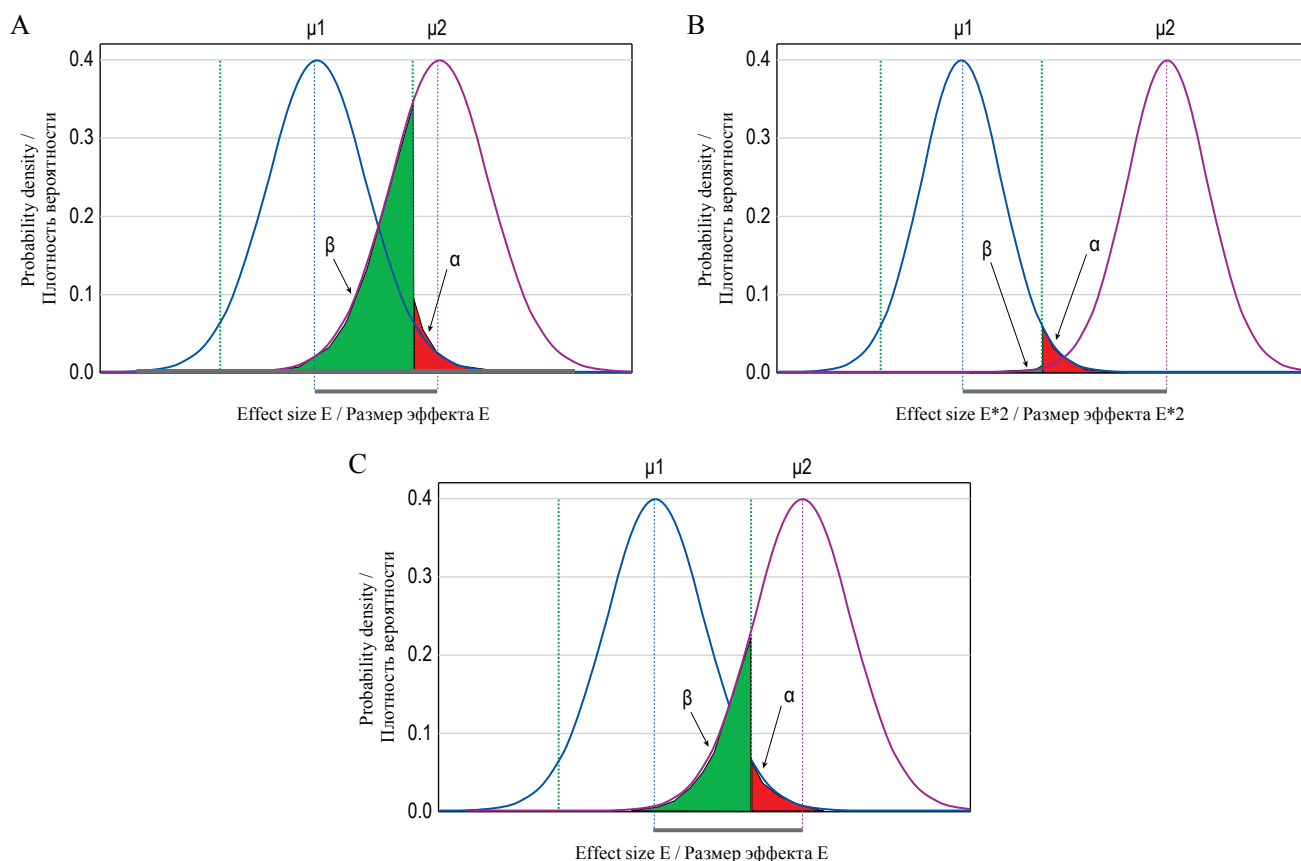


FIG. 6. The relationship between effect size, type I and II errors, and sample size, when testing statistical hypotheses:

A. Effect size and type I and II errors.

B. Type II error changing after the effect size increasing.

C. Type II error changing after sample size increasing.

РИС. 6. Взаимосвязь между размером эффекта, ошибками I и II рода и размером выборки при проверке статистических гипотез:

A. Взаимосвязь размера эффекта, ошибок I и II рода.

B. Изменение величины ошибки II рода при увеличении размера эффекта.

C. Изменение величины ошибки II рода при увеличении размера выборки.

Note: μ_1 – mean in group 1, μ_2 – mean in group 2.

Примечание: μ_1 – среднее в группе 1, μ_2 – среднее в группе 2.

CONCLUSION

Formulating adequate research and statistical hypotheses is an important skill for all medical researchers, without which successful planning and conducting research in medicine is almost impossible. In addition, the concepts of effect size, type I and II

errors are essential for interpreting the results of a scientist's own research, as well as those of published studies. These ideas are universal and applicable to any statistical tests, and moreover, they are of much greater importance for a scientist than the skill of applying any specific method.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander Yu. Suvorov, Nikolay M. Bulanov, and Anastasia N. Shvedova contributed equally to this work and should be considered as co-first authors. Alexander Yu. Suvorov, Nikolay M. Bulanov, Anastasia N. Shvedova, Ekaterina A. Tao, Alexey A. Zaikin and Maria Yu. Nadinskaia, participated in writing the text of the manuscript. Alexander Yu. Suvorov, Nikolay M. Bulanov, and Anastasia N. Shvedova searched and analyzed the literature on the review topic. Alexander Yu. Suvorov and Denis V. Butnaru developed the general concept of the article and supervised its writing. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Ю. Суворов, Н.М. Буланов, А.Н. Шведова в равной степени внесли вклад в эту работу и должны считаться первыми соавторами. А.Ю. Суворов, Н.М. Буланов, А.Н. Шведова, Е.А. Тао, А.А. Заикин и М.Ю. Надинская участвовали в написании текста рукописи. А.Ю. Суворов, Н.М. Буланов и А.Н. Шведова выполняли поиск и анализ литературы по теме обзора. А.Ю. Суворов и Д.В. Бутнару разработали общую концепцию статьи и осуществляли руководство ее написанием. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary materials associated with this article can be found in the online version at doi:
<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.426.08.S>

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. *Kestenbaum B.* Epidemiology and biostatistics: An introduction to clinical research. Springer, Cham, 2019, 246p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-96644-1>
2. *Bulanov N.M., Suvorov A.Yu., Blyuss O.B., et al.* Basic principles of descriptive statistics in medical research. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 4–16. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16>
3. *Cohen J.* Things I have learned (so far) Am Psychol. 1990; 45(12): 1304–1312. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.45.12.1304>
4. *Kirkwood B.R., Sterne J.A.C.* Essential medical statistics.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы, прилагаемые к этой статье, можно посмотреть в онлайн-версии по адресу:
<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.426.08.S>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Alexander Yu. Suvorov, Cand. of Sci. (Medicine), Chief Statistician, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>

Nikolay M. Bulanov✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Anastasia N. Shvedova, 6th year student, Institute of Child's Health named after N. F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-2273>

Ekaterina A. Tao, Cand. of Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Denis V. Butnaru, Cand. of Sci. (Medicine), Vice-rector for Research, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

Maria Yu. Nadinskaia, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Alexey A. Zaikin, Cand. of Sci. (Phys. and Math.), Deputy Director, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>

- 2nd edition Blackwell Science. 2003, 512p. ISBN: 978-0-86542-871-3
5. *Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B., et al.* Studies and research design in medicine. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(1): 4–17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17>
6. *Sawilowsky S.S.* New effect size rules of thumb. Journal of modern applied statistical methods. 2009; 8 (2): 467–474. <https://doi.org/10.22237/jmasm/1257035100>
7. *Cohen J.* Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd edition. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>

Суворов Александр Юрьевич, канд. мед. наук, главный статистик Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2224-0019>

Буланов Николай Михайлович✉, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Шведова Анастасия Никитична, студентка 6-го курса клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-2273>

Тео Екатерина Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-7054>

Бутнару Денис Викторович, канд. мед. наук, проректор по научной работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

Надинская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Заикин Алексей Анатольевич, канд. физ.-мат. наук, заместитель директора Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>

✉ Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Serosurveillance among healthcare workers vaccinated with ChAdOx1 nCoV-19 Corona vaccine in a tertiary hospital of Kerala, India: prospective cohort study¹

Swathi K. Njarekkattuvalappil, Ramesh Bhaskaran, Sree Raj V., Ponnu Jose✉, Aboobacker M. Rafi, Joe Thomas, Susheela J. Innah, Lucy Raphael, Uttumadathil G. Unnikrishnan, Priyanka Rajmohan, Chithra Valsan, Praveenlal Kuttichira
Jubilee Mission Medical College and Research Institute, Thrissur-680005, Kerala, India

Abstract

Aim. To evaluate antibody responses following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 Corona vaccination in a tertiary care setting and the association of host factors like age, body mass index and comorbidities in determining this antibody response.

Materials and methods. This prospective serosurveillance study was done among healthcare workers of Jubilee Mission Medical College, vaccinated during January- April 2021. Blood samples were drawn from 170 participants after their first dose and from 156 participants after their second dose of Covishield™ to measure the specific Ig G antibodies against the recombinant S1 subunit of the S protein of SARS-CoV-2.

Results. The median level of anti-SARS-CoV-2 Ig G antibody 28–56 days after the first dose vaccination was 3.64 S/C (1.33, 7.24) and 11.6 S/C (8.61, 14.27) after 14 days of second dose vaccination. Protective levels of anti-SARS CoV-2 Ig G antibodies (≥ 9.5 S/C) was developed by 25 participants (14.7%, 95% confidence interval: 9.8% to 20.9%) after 28–56 days of first dose of vaccination and by 109 participants (69.9%, 95% confidence interval: 62% to 77%) after 14 days of second dose. Health care workers in the age group below 60 years ($p = 0.027$) and without comorbidities ($p = 0.079$) showed higher protective Ig G levels. But on multiple logistic regression only age under 60 years was found to be statistically significant.

Conclusion. After the first dose of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine, the formation of Ig G antibodies was observed, the level of which increased after the second dose. Among the various associated factors studied only the age of the participants below 60 years was found to be statistically significant for protective antibody levels. Follow up studies involving larger and different ethnic population is key to decoding the antibody response especially in the elderly and high-risk groups.

Keywords: antibody response; ChAdOx1COVID-19 vaccine; health care workers; neutralizing antibodies; protective level; SARS-CoV-2

MeSH terms:

COVID-19 – IMMUNOLOGY
COVID-19 – PREVENTION & CONTROL
CHADOX1 NCOV-19 – THERAPEUTIC USE
CHADOX1 NCOV-19 – PHARMACOLOGY
IMMUNITY, HUMORAL – DRUG EFFECTS
COVID-19 – SEROLOGICAL TESTING
HEALTH PERSONNEL
INDIA

For citation: Njarekkattuvalappil S.K., Bhaskaran R., Sree Raj V., Jose P., Rafi Aboobacker M., Thomas J., Innah S.J., Raphael L., Unnikrishnan U.G., Rajmohan P., Valsan Ch., Kuttichira P. Serosurveillance among healthcare workers vaccinated with ChAdOx1 nCoV-19 Corona vaccine in a tertiary hospital of Kerala, India: prospective cohort study. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 14–23. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.376.07>

¹ Preprint of the paper is published in Medrxiv: <https://doi.org/10.1101/2021.06.29.21259686>

CONTACT INFORMATION:

Ponnu Jose, MBBS, MD, Assistant Professor, Department of Community Medicine, Jubilee Mission Medical College & Research Institute, Thrissur-680005, Kerala

Address: Thrissur-680005, Kerala, India

Tel.: + 91 9447456528

E-mail: ponnu034@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Acknowledgements.

The authors would like to acknowledge the efforts of Dr Mimitha A. Mohanan, Mr Anson Abraham, Mr Kunjan Manoharan, Ms Manju Thayyil phlebotomists & the technical staff from the central lab for the coordination, sample collection at the vaccination centre, sample processing and storage.

Received: 13.11.2021

Accepted: 22.02.2022

Published Online: 29.04.2022

Date of publication: 23.06.2022

УДК [616.98:578.834.1]-085.371.015:[616-092:612.017.1:614.25]

Серологический ответ среди медицинских работников, вакцинированных «ChAdOx1 nCoV-19 Corona» в больнице третичного уровня в Керале, Индия: проспективное когортное исследование

С.К. Нджареккаттувалаппил, Р. Бхаскаран, Шри Радж В., П. Хосе[✉], А.М. Рафи, Д. Томас, С.Дж. Инна, Л. Рафаэль, У.Г. Унникришнан, П. Раджмохан, Ч. Валсан, П. Куттичир
Медицинский колледж и исследовательский институт Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия

Аннотация

Цель. Оценить гуморальный ответ после введения двух доз вакцины «ChAdOx1 nCoV-19 Corona» в учреждении третичного звена здравоохранения и оценить взаимосвязь факторов хозяина, таких как возраст, индекс массы тела и сопутствующие заболевания, с уровнем антител.

Материалы и методы. Проспективное исследование было проведено среди медицинских работников Медицинского колледжа Jubilee Mission, вакцинированных в период с января по апрель 2021 года. Образцы крови для определения специфических антител IgG против рекомбинантной субъединицы S1 белка S SARS-CoV-2 были взяты у 170 участников после первой дозы и у 156 участников после второй дозы Covisield™.

Результаты. Медиана уровня антител IgG к SARS-CoV-2 через 28–56 дней после введения первой дозы составляет 3,64 S/C (1,33, 7,24) и через 14 дней после второй – 11,6 S/C (8,61, 14,27). Протективные уровни антител IgG против SARS CoV-2 ($\geq 9,5$ S/C) достигнуты у 25 участников (14,7%, 95% доверительный интервал: от 9,8 до 20,9%) через 28–56 дней после введения первой дозы вакцины и 109 участников (69,9%, 95% доверительный интервал: от 62 до 77%) через 14 дней после второй дозы. У медицинских работников моложе 60 лет ($p = 0,027$) и без сопутствующих заболеваний ($p = 0,079$) выявлен более высокий уровень защитных IgG. Но при множественной логистической регрессии статистически значимым оказался только возраст до 60 лет.

Заключение. После введения первой дозы вакцины «ChAdOx1 nCoV-19» наблюдается образование антител IgG, уровень которых повышается после введения второй дозы. Среди изученных факторов только возраст участников моложе 60 лет оказался статистически значимым для достижения протективного уровня антител. Последующие исследования с участием более крупного и разнообразного этнического населения являются ключом к расшифровке ответа антител, особенно у пожилых людей и групп высокого риска.

Ключевые слова: гуморальный ответ; вакцина ChAdOx1 nCoV-19; медицинские работники; нейтрализующие антитела; защитный уровень; SARS-CoV-2

Рубрики MeSH:

COVID-19 – ИММУНОЛОГИЯ

COVID-19 – ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ

CHADOX1 NCOV-19 – ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

CHADOX1 NCOV-19 – ФАРМАКОЛОГИЯ

ИММУНИТЕТ ГУМОРАЛЬНЫЙ – ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

COVID-19 – СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

МЕДИКО-САНИТАРНЫЙ ПЕРСОНАЛ

ИНДИЯ

Для цитирования: Нджареккаттувалаппил С.К., Бхаскаран Р., Шри Радж В., Хосе П., Рафи А.М., Томас Д., Инна С.Дж., Рафаэль Л., Унникришнан У.Г., Раджмохан П., Валсан Ч., Куттичира П. Серологический ответ среди медицинских работников, вакцинированных «ChAdOx1 nCoV-19 Corona» в больнице третичного уровня в Керале, Индия: проспективное когортное исследование. Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 14–23. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.376.07>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Понну Хосе, MBBS, MD, ассистент кафедры общественной медицины Медицинского колледжа и исследовательского института Jubilee Mission

Адрес: Трисур-680005, Керала, Индия

Тел.: + 91 9447456528

E-mail: ponnu034@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Благодарности.

Авторы выражают благодарность доктору Мимите А. Моханан, мистеру Ансону Абрахаму, мистеру Кунджану Манохарану, мисс Манджу Тайил, медицинским работникам и техническому персоналу центральной лаборатории по координации, сбору образцов в центре вакцинации, обработке и хранению образцов.

Поступила: 13.11.2021

Принята: 22.02.2022

Дата публикации онлайн: 29.04.2022

Дата печати: 23.06.2022

List of abbreviations

CI – confidence intervals

COVID-19 – COReNAVirus Disease 2019

HCWs – healthcare workers

Ig G – immunoglobulin gamma

S/C – signal/cut-off

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory virus coronavirus-type 2

The COReNAVirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic entered a second peak in India towards early April of 2021 and by June 2021 it was declining in all the states, including Kerala. The COVID-19 pandemic caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has already affected more than 171 million people and caused more than 3 million deaths worldwide, as of June 04, 2021². To try to contain this, several novel vaccines recently received an emergency use authorization (EUA) by the U.S Food and Drug Administration (FDA), the European Medicine Agency, the U.K. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) and the Indian Central Drugs Standard Control Organization as well as the Drugs Controller General of India. After receiving EUA, these vaccines

were administered to healthcare workers (HCWs), front-line workers, elderly, and at-risk individuals, including people with comorbidities, in a phased roll-out.

The vaccination program in India started on January 16, 2021 after the approval of two candidate vaccines namely Covishield™ (ChAdOx1-nCoV or AZD1222, acquired from Oxford University and AstraZeneca, manufactured by Serum Institute of India, Pune) and Covaxin™ (BBV-152, manufactured by Bharat Biotech, Hyderabad in collaboration with Indian Council of Medical Research, India) [1].

Our institute also started the vaccination programme with the two dose-regimen of ChAdOx1 nCoV-19 coronavirus vaccine (Covishield™), administered intramuscularly 4–6 weeks apart. Covishield™ is

² World Health Organization COVID-19 dashboard: www.covid19.who.int (assessed on June 4, 2021).

a recombinant, replication deficient, chimpanzee adenovirus vector encoding the SARS-CoV-2 spike (S) glycoprotein produced in genetically modified human embryonic kidney 293 cells. It contains 5×10^5 viral particles. Trials have shown that the vaccine induced a clear antibody response at 28 days after the first dose, across all age groups, including the elderly [2]. As total antibody levels correlate with the neutralizing antibody levels [3, 4]; we decided to measure the SARS-CoV-2 Immunoglobulin gamma (Ig G) antibody and total antibody to estimate the immune response to the vaccine. The immune response among individuals vaccinated against SARS-CoV-2 is hitherto less known. In the light of the current vaccination drive by the government with frequently changing dosage intervals, it is imperative to measure the antibody responses to ascertain the protection from SARS-CoV-2 infection among individuals.

The aim of the study was to evaluate the antibody responses among HCWs following two doses of Covishield™ vaccination in a tertiary care setting and the association of host factors like age, body mass index and comorbidities in determining this antibody response.

MATERIALS AND METHODS

Jubilee Mission Medical College & Research Institute (JMMC & RI) is a teaching hospital with 1600 beds and around 3000 staff on regular pay rolls, daily wagers, and workers of service contractors. The institute started vaccinating its staff with ChAdOx1 nCoV-19 coronavirus vaccine, according to the Government of India guidelines, using the vaccine supplied by the Kerala Health Services on 19 January 2021. Baseline antibody levels of individuals against SARS-CoV-2, prior to vaccination, was available as part of the study conducted in our institute during September to December 2020 [5]. The current study is a prospective cohort-serological surveillance study (initiated after obtaining the Institutional Ethics Committee approval from January 2021 to April 2021. The study protocol was approved by the Institutional Ethic Committee of Jubilee Mission Medical College & Research Institute, Thrissur (IEC study ref no: 38/21/IEC/JMMC & RI dated 18-02-2021). Written informed consent was obtained from each participant prior to enrolment and blood sample draw.

Participants of the study were HCWs aged ≥ 18 years of JMMC & RI: (a) who have provided their pre-vaccination serum sample for SARS-CoV-2 antibody estimation and were found negative (b) who have taken the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 Coronavirus vaccine (c) with no history or test result suggestive of COVID-19 infection. Satisfaction of all the three criteria was essential to be included in the study. Health staff on short term contract and those who were not willing to provide repeated blood samples were excluded from the study. After obtaining informed consent a self-administered

questionnaire in Google forms was filled out by each participant.

During our study period the recommended dosage was two doses of Covishield™ given intramuscularly (0.5 ml each) with an interval of 28 days. (From May 2021 the interval for second dose extended to 12–16 weeks in India. From January 2022 booster was given to those who completed 9 months after their second dose).

Flowchart of study design and inclusion of patients is shown in Figure 1.

On the day of the second dose of vaccination, which ranged from 28 to 56 days after the first dose, a 5 ml blood sample was drawn by a trained phlebotomy team. Similarly, blood samples were also drawn 14 days after the 2nd dose from the same set of participants. A total of 170 individuals provided their blood samples after the first dose of vaccination. Fourteen participants were excluded from the second analysis of the study as they refused to provide consent for repeat blood samples.

The blood samples collected were centrifuged and the plasma separated and frozen at -20° Celsius for batch testing. The samples were subjected to SARS-CoV-2 Ig G and total antibody testing using the VITROS anti-SARS-CoV-2 Ig G/Total Chemiluminescence kit manufactured by Ortho Clinical Diagnostics, USA. Both the VITROS anti-SARS-CoV-2 Total and Ig G assays (Ortho Clinical Diagnostics) are based on CLIA using luminol-horseradish peroxidase-mediated chemiluminescence. Both assays were performed on the VITROS 3600 automated immunoassay analyser (Ortho Clinical Diagnostics) according to the manufacturer's instructions. In these assays, the specific antibodies against the recombinant S1 subunit of the S protein of SARS-CoV-2 were automatically analysed. Results are reported as signal/cut-off (S/C) values and as qualitative results indicating non-reactive ($S/C < 1.0$; negative) or reactive ($S/C \geq 1.0$; positive). The VITROS anti-SARS-CoV-2 total assay can detect total antibodies (IgA, Ig M, and Ig G) against SARS-CoV-2 S protein. Anti-SARS-CoV-2 Ig G antibody levels have been tested using various platforms especially for the extraction of high titre COVID-19 convalescent plasma. The protective levels post vaccination has not yet been validated. The protective level for convalescent plasma is considered to be above 9.5 S/C according to the US FDA document published for use in the manufacture of high titre COVID-19 Convalescent Plasma³.

Statistical analysis

Data collected was entered into Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) spread sheets and analysed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.25 (SPSS: An IBM Company, USA). Categorical variables are expressed as proportions/percentages with 95% confidence intervals (CI); continuous variables as median and 25th, 75th percentile.

³ Table of Tests Acceptable for Use in the Manufacture of High Titre COVID-19 Convalescent Plasma. <https://www.fda.gov/media/141477/download> (assessed on June 4, 2021).

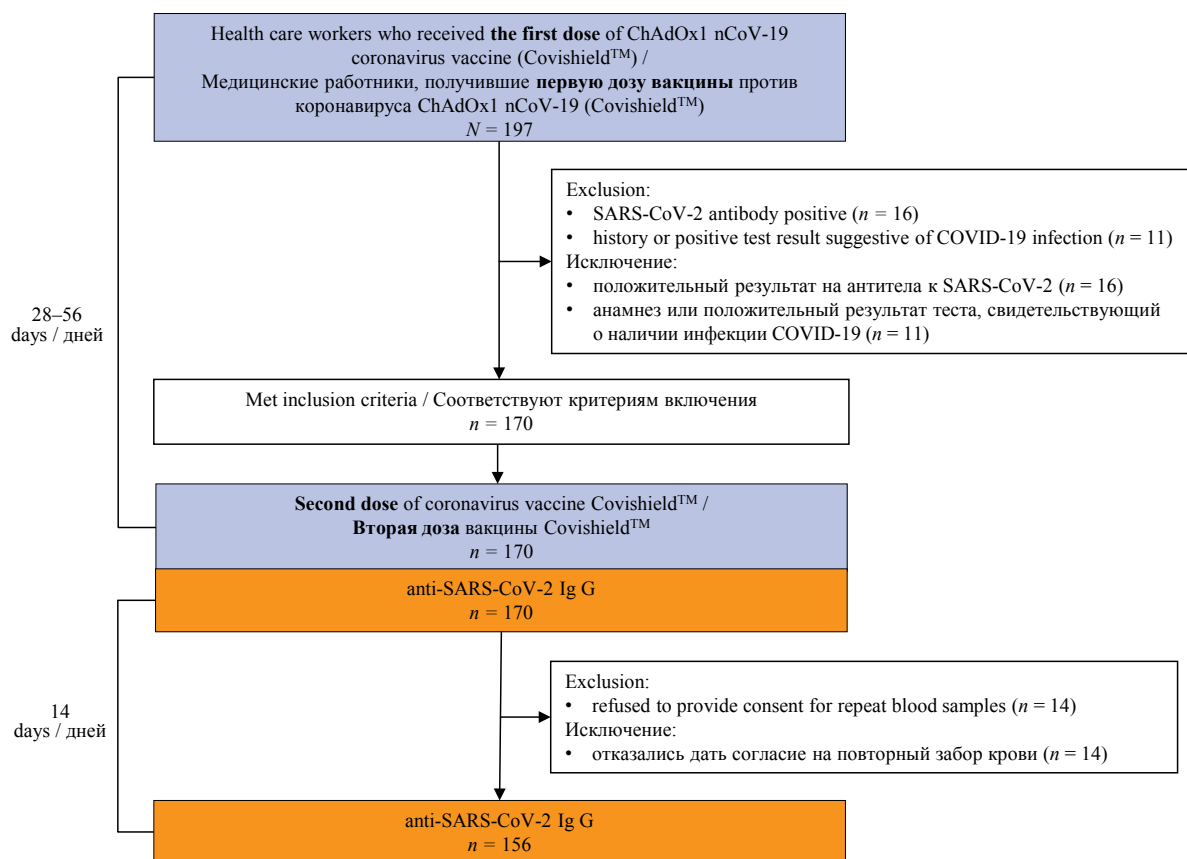


FIG. 1. Study design and patient enrollment flowchart.

РИС. 1. Дизайн исследования и потоковая диаграмма включения пациентов.

Mann-Whitney U test was used to test the significance of age with antibody protective level and Chi square / Yates correction test for categorical variables. The correlation of age and interval between the two doses of vaccine with antibody levels were calculated using Spearman's rank correlation. Association of age and comorbidities with immune response were estimated by regression method. The p value <0.05 is considered as statistically significant.

RESULTS

Table 1 describes baseline characteristics of 170 HCW who received Covishield™ vaccination. The mean age of the study population was 37.09 years (SD = 12.6). 126 (74.1%) belong to the 18–44 years age group, 30 (17.6%) to the 45–59 years age group and 14 (8.2%) to the 60 years and above age group. Males constituted 23.5% and females 76.5%. The body mass index categories according to the Asian classification⁴ show that 21 (12.4%) are underweight, 45 (26.5%) normal, 40 (23.5%) overweight and 64 (37.6%) obese. 23 (19.4%) participants have comorbidities like diabetes, hypertension, bronchial asthma etc. 144 (84.7%) have a

previous history of Bacillus Calmette-Guérin vaccination and 17 (10%) have a history of influenza vaccination.

Adverse events following vaccination were reported by 141 (82.9%) participants. The most common symptom was fever, which was reported in 88 (51.8%), followed by pain at the injection site in 59 (34.7%), myalgia in 59 (34.7%), and headache in 45 (26.5%) of participants.

Protective levels of anti-SARS-CoV-2 Ig G antibodies (≥ 9.5 S/C) were observed in 25 (14.7%, 95% CI: 9.8% to 20.9%) from 170 participants after the first dose and in 109 (69.9%, 95% CI: 62% to 77%) from 156 individuals after the second dose.

Figure 2 depicts the distribution of serum antibodies 28 to 56 days after first dose of vaccine. The median level of anti-SARS-CoV-2 Ig G antibody in the serum of 170 participants was 3.64 (1.33; 7.24). The median antibody level after 14 days of second dose vaccination for 156 participants was 11.6 (8.62; 14.27) S/C.

Sub-group analysis (Table 2) of the participants who developed protective levels of Ig G following vaccination revealed that 80% of the participants after the first dose and 75.2% of participants following the second dose belong to the 18–44 years age group.

⁴ World Health Organization (WHO). International Association for the Study of Obesity (IASO) and International Obesity Task Force (IOTF). The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment. Geneva: World Health Organization; 2000. p. 18 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206936> (assessed on June 4, 2021).

Table 1. Baseline characteristics of study population
Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой популяции

Characteristic / Характеристика	Value / Значение (n = 170)
Age, years / Возраст, годы	34 (27.75; 45)
18–44	126 (74.1%)
45–59	30 (17.7%)
≥60	14 (8.2%)
Sex / Пол	
Male / Мужчины	40 (23.5%)
Female / Женщины	130 (76.5%)
Body mass index (kg/m ²) / Индекс массы тела (кг/м ²)	
Underweight / Дефицит веса (<18.5)	21 (12.4%)
Normal / Норма (18.5–22.9)	45 (26.5%)
Overweight / Избыток массы тела (23.0–24.9)	40 (23.5%)
Obese / Ожирение (≥ 25)	64 (37.6%)
Comorbidity / Коморбидность	33 (19.4%)
Previous BCG vaccination / Наличие вакцинации БЦЖ	
Yes / Да	144 (84.7%)
No / Нет	12 (7.1%)
Unknown / Неизвестно	14 (8.2%)
Previous influenza vaccination / Наличие вакцинации от гриппа	
Yes / Да	17 (10%)
No / Нет	115 (67.6%)
Unknown / Неизвестно	38 (22.4%)

Note: BCG – Bacillus Calmette-Guérin vaccine (given against Tuberculosis).
 Примечание: БЦЖ – Бацилла Кальмета – Герена (вакцина против туберкулеза).

Independent analysis of various factors for association with serum Ig G levels of anti-SARS CoV-2 antibodies after second dose vaccination (Table 2) showed that HCW below 60 years of age had significant association ($p = 0.027$) in building up protective antibody levels.

No significant correlation was found between age ($r = -0.19$, & $r = -0.13$) and interval between two doses ($r = 0.19$) of vaccine with Anti SARS Cov-2 Ig G antibody levels in individuals 28 to 56 days after the first dose and 14 days after the second dose of Covishield™ vaccine.

Logistic regression of age of the individuals as well as the presence of comorbidities with protective antibody levels after second dose of vaccination, showed significant relation with age of the individuals only (Table 3).

DISCUSSION

Antibody response plays a major role in developing protective immunity during SARS-CoV-2 infection [4, 6]. Even though seropositivity based on different cut off values of Ig G titres does not necessarily translate into direct protection from SARS-CoV-2 infection, it can be used as a surrogate biomarker of immunity in assessing the human humoral response to COVID-19. In this study, we assessed the humoral immune response after the first and second doses of Covishield™ vaccine in HCWs in a tertiary hospital in Kerala. The samples were subjected to SARS-CoV-2 Ig G and total antibody testing using the VITROS anti-SARS CoV-2 Ig G/Total

Chemi luminescence kit manufactured by Ortho Clinical Diagnostics, USA, which has already been validated to have a high specificity in the detection of antibodies in convalescent plasma of COVID-19 infected patients [7]. However, the protective levels of antibody post vaccination have not yet been validated. Hence, we followed the cut-off value of 9.5 S/C as hypothetical protective level as prescribed by the manufacturer based

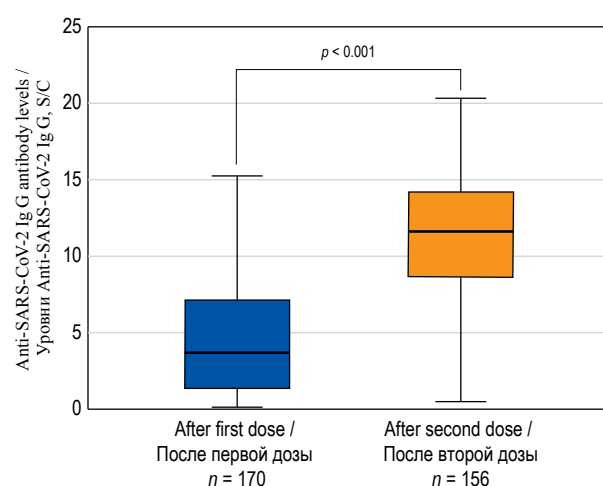


FIG. 2. Anti SARS-CoV-2 Ig G antibody levels in individuals 28 to 56 days after the first dose and 14 days after the second dose of Covishield™ vaccine

Рис. 2. Уровни антител IgG против SARS-CoV-2 через 28–56 дней после первой дозы и через 14 дней после второй дозы вакцины Covishield™

Table 2. Association with host factors in individuals who developed protective Ig G levels (≥ 9.5 S/C) after vaccination with Covishield™**Таблица 2. Ассоциация с факторами хозяина у лиц с защитным уровнем IgG ($\geq 9,5$ S/C) после вакцинации Covishield™**

Characteristic / Характеристика	Participants with protective antibody levels after first dose / Участники с протективным уровнем антител после первой дозы (25/170)	p value / значение p	Participants with protective antibody levels after second dose / Участники с протективным уровнем антител после второй дозы (109/156)	p value / значение p
Age, years / Возраст, годы				
18–44	20 (80%)	n.s.	82 (75.2%)	0.027
45–59	4 (16%)		22 (20.2%)	
≥ 60	1 (4%)		5 (4.6%)	
Sex / Пол				
Male / Мужчины	3 (12%)	n.s.	27 (24.8%)	n.s.
Female / Женщины	22 (88%)		82 (75.2%)	
Body mass index (kg/m ²) / Индекс массы тела (кг/м ²)				
Underweight / Дефицит веса (<18.5)	4 (16%)	n.s.	12 (11%)	n.s.
Normal / Норма (18.5–22.9)	3 (12%)		33 (30.3%)	
Overweight / Избыток массы тела (23.0–24.9)	6 (24%)		25 (22.9%)	
Obese / Ожирение (≥ 25)	12 (48%)		39 (35.8%)	
Comorbidity / Коморбидность	5 (25.0%)	n.s.	17 (15.6%)	0.079
Previous BCG vaccination / Наличие вакцинации БЦЖ				
Yes / Да	20 (80.0%)	n.s.	90 (82.6%)	n.s.
No / Нет	3 (12.0%)		8 (7.3%)	
Unknown / Неизвестно	2 (8.0%)		11 (10.1%)	
Interval between two doses of vaccination / Интервал между двумя дозами вакцины				
≤ 42 days / дней ($n = 123$)			86 (78.9%)	n.s.
> 42 days / дней ($n = 33$)			23 (21.1%)	

Note: BCG – Bacillus Calmette-Guérin vaccine (given against Tuberculosis); n.s. – not significant.

Примечание: БЦЖ – Бацилла Кальметта – Герена (вакцина против туберкулеза); n.s. – не значимо.

Table 3. Logistic regression of protective antibody level with different age group and presence of comorbidities**Таблица 3. Логистическая регрессия уровня защитных антител с разной возрастной группой и наличием коморбидности**

Variables / Переменные	Coefficient / Коэффициент	SE / СО	OR / ОШ	95% CI for OR / 95% ДИ для ОШ	p value / значение p
45–59 years / лет	1.380	0.606	3.976	1.212–13.045	0.023
18–44 years / лет	1.769	0.733	5.867	1.395–24.673	0.016
Comorbidities (No) / Коморбидность (Нет)	0.625	0.485	1.868	0.722–4.834	0.198

Note: OR – odds ratio, CI – confidence interval, SE – standard error.

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СО – стандартная ошибка.

on protective levels required for convalescent plasma⁵. It has already been proved in various studies [8, 9] that Ig G levels following natural infection with SARS CoV-2 can persist for several months, including an ongoing study on a cohort of Belgian hospital workers, which shows persistence of Ig G till up to 199 days [10]. This principle may also be applied for antibody response following vaccine administration.

In a pooled analysis of four randomized trials on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19

(AZD1222) vaccine by Voysey M. et al. [2], where antibody responses were measured by immunoassay and by pseudovirus neutralisation, it is already known that individuals aged 18–55 years who received a second dose vaccine more than 12 weeks after the first had antibody titres more than two-fold higher than those who received the second dose within 6 weeks of their initial vaccination. In our study, among the 170 HCWs, protective antibody levels were found in 14.7% after the first dose, which rose to 69.9% after the second dose of Covishield™ vaccine.

⁵ Table of Tests Acceptable for Use in the Manufacture of High Titre COVID-19 Convalescent Plasma.

Ewer K.J. et al. [11] report an increase of spike protein specific IgG activity between day 28 and 56 after dosing. Folegatti P.M. et al. [12] report an increase in protective neutralizing antibody levels after second dose. Here humoral responses at baseline and following vaccination were assessed using a standardised total IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) against trimeric SARS-CoV-2 spike protein, a multiplexed immunoassay, three live SARS-CoV-2 neutralisation assays. Our observations are in concordance with these two studies. However, an Indian study by Singh A.K. et al. [13] among HCWs reports 79.3% positivity which is higher than our findings. The IgG antibodies directed against the spike protein (S-antigen, both S1 and S2 protein) were measured using chemiluminescence immunoassay (CLIA). Inclusion of subjects with a history of COVID-19 could be a reason for the faster high antibody level in this report. We excluded participants with a history of COVID-19 infection from our study. In a study by Hoque A. et al. in Bangladesh [14], Spike-specific IgG antibody responses elicited after the first and second doses of vaccine were 99.9% and 100%. A study performed in Kuwait by Ali H. et al. [15] report high levels of IgG, IgA, and neutralizing antibodies in vaccinated subjects with previous COVID-19 infections than in those without previous infection.

Subgroup analysis of those participants who built up protective antibody levels in our study reveals a preponderance of 18–44 years age group ($p = 0.027$). 80% of the participants who developed IgG more than 9.5 S/C following the first dose vaccination and 75.2% following second dose belong to this particular age group. The majority of the 60 years or above age group remained to be 'low-responders' despite two doses of vaccination. Similar findings were reported in age-dependent immune response studies to the BioNTech/Pfizer BNT162b2 Covid-19 vaccine and AstraZeneca vaccine by Iacobucci G. et al. and Wei J. et al. [16, 17]. Perhaps aging and resultant immunosenescence may have a role in the decreased response to vaccinations in the elderly population [18, 19].

In the current study, even though 73% of participants without comorbidities like diabetes, hypertension and bronchial asthma developed protective levels of antibody,

it is not significant statistically ($p = 0.079$). The literature shows no differences in immune responses with presence or absence of comorbidities following natural infection with the virus [20]. The limited studies available following vaccination also show no significant association of comorbidities with antibody response [14].

The time interval between the two doses of the vaccine in our study ranges from 28 to 56 days. Even though there is enough evidence to show that an increasing time interval between the two doses of Covishield™ is beneficial in building up antibody response [21], we observed no significant association (Fig. 3). This might be a function of the small sample size of our study.

This is a prospective serosurveillance study following up a cohort of vaccinated HCW for one year where the antibody levels of participants at 3 months, 6 months, and 12 months following second dose of the Covishield™ vaccination will be studied. These are the preliminary results of the study. The small sample size, especially the small number of participants over 60 was the main limitation of our study. We have also not investigated the cell-mediated immune responses which could augment responses against COVID-19 virus.

CONCLUSION

The evidence base for optimal vaccine dosage, timings of doses, adverse events following immunization and need for booster dose remains scarce for COVID-19 vaccinations. The current study observed positive antibody response to the first dose of Covishield™ vaccine which is enhanced after the second dose. Antibody response in younger age groups is higher and the influence of body mass index and comorbidity is not significant. Given the current scenario in India where there is scarcity of hospital beds, oxygen and ventilators coupled with a low supply of vaccines, an effective strategy for vaccination is needed. Our study results provide a baseline data and supplement the evidence for the early response to the vaccine but further follow up studies are required to decide on the further optimal boosting interval and dynamics of antibody response.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Swathi K. Njarekkattuvalappil, Aboobacker M. Rafi and Ponnu Jose conceived and designed the study and developed the study protocol. Lucy Raphael and Priyanka Rajmohan did the analysis plan, Susheela J. Innah and Joe Thomas coordinated the project. Swathi K. Njarekkattuvalappil, Aboobacker M. Rafi, Sree Raj V. and Ponnu Jose coordinated data collection at the site and Chithra Valsan and Sree Raj V. coordinated the laboratory works. Swathi K. Njarekkattuvalappil, Uttumadathil G. Unnikrishnan and Ponnu Jose analysed the data. Swathi K. Njarekkattuvalappil and Ramesh Bhaskar, Priyanka Rajmohan drafted the manuscript. All authors have reviewed the manuscript and approved it. Praveenlal Kuttichira, Susheela J. Innah and Joe Thomas had complete access to the data and guarantee the manuscript. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Свати К. Ньяреккатувалаппил, Абубакер М. Рафи и Понну Хосе задумали и разработали исследование и его план. Люси Рафаэль и Прианка Раджмохан составили план анализа, Сушила Дж. Инна и Джо Томас координировали проект. Свати К. Ньяреккатувалаппил, Абубакер М. Рафи, Шри Радж В. и Понну Хосе координировали сбор данных, а Читра Валсан и Шри Радж В. координировали лабораторные работы. Свати К. Ньяреккатувалаппил, Уттумадатил Г. Унникришнан и Понну Хосе проанализировали данные. Первый вариант рукописи подготовили Свати К. Ньяреккатувалаппил и Рамеш Бхаскар, Прианка Раджмохан. Все авторы прочитали рукопись и одобрили ее. Правинлал Куттичир, Сушила Дж. Инна и Джо Томас имели полный доступ к данным и гарантируют их подлинность. Все авторы принимали участие в обсуждении и редактировании рукописи. Все авторы одобрили окончательный вариант публикации.

DECLARATIONS

Availability of data and material

Data collected was compiled into Excel sheets by Sree Raj V. & Aboobacker M. Rafi under the supervision of Susheela J. Innah. Data cleaning, analysis and review was done by Swathi K. Njarekkattuvalappil, Uttumadathil G. Unnikrishnan and Ponnu Jose.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Fortner A., Schumacher D. First COVID-19 Vaccines receiving the US FDA and EMA emergency use authorization. Discoveries (Craiova, Romania). 2021 Mar 5; 9(1): e122. <https://doi.org/10.15190/d.2021.1>. PMID: 33969180.
- Voysey M., Costa Clemens S.A., Madhi S.A., et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet. 2021 Mar 6; 397(10277): 881–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3). Epub 2021 Feb 19. Erratum in: Lancet. 2021 Mar 6; 397(10277): 880. PMID: 33617777.
- Figueiredo-Campos P., Blankenhau B., Mota C., et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients and healthy volunteers up to 6 months post disease onset. Eur J Immunol. 2020 Dec; 50(12): 2025–40. <https://doi.org/10.1002/eji.202048970>. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33084029.
- Manners C., Larios Bautista E., Sidoti H., Lopez O.J. Protective adaptive immunity against severe acute respiratory syndrome coronaviruses 2 (SARS-CoV-2) and implications for vaccines. Cureus. 2020 Jun 1; 12(6): e8399. <https://doi.org/10.7759/cureus.8399>. PMID: 32499988.
- Rafi A.M., Tomy M. M. L. J., Thomas R., et al. Serosurveillance of SARS-CoV-2 among the healthcare workers of a tertiary care teaching institution during the post lockdown phase in Central Kerala, India. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2021; 15(7): LC13–7. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2021/48703.15154>
- Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. Lancet. 2020 Nov 14; 396(10262): 1595–606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1). Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065034.
- Padoan A., Bonfante F., Pagliari M., et al. Analytical and clinical performances of five immunoassays for the detection of SARS-CoV-2 antibodies in comparison with neutralization activity. EBioMedicine. 2020 Dec; 62: 103101. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103101>. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33160207.
- Sherina N., Piralla A., Du L., et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6–8 months after the infection. Med (N Y). 2021 Mar 12; 2(3): 281–95.e4. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.02.001>. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33589885.
- Isho B., Abe K.T., Zuo M., et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. Sci Immunol. 2020 Oct 8; 5(52): eabe5511. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe5511>. PMID: 33033173.
- Duysburgh E., Mortgat L., Barbezange C., et al. Persistence of IgG response to SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis. 2021 Feb; 21(2): 163–164. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30943-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30943-9). Epub 2020 Dec 17. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Dec 21; Erratum in: Lancet Infect Dis. 2021 Feb; 21(2): e16. PMID: 33341124.
- Ewer K.J., Barrett J.R., Belij-Rammerstorfer S., et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. Nat Med. 2021 Feb; 27(2): 270–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5>.

ДЕКЛАРАЦИИ

Наличие данных и материалов

Собранные данные были объединены в таблицы Excel Шри Раджем В. и Абубакером М. Рафи под руководством Сушилы Дж. Инна. Очистку, анализ и обработку данных выполнили Свати К. Ньярекаттувалаппил, Уттумадатил Г. Унникришнан и Понну Хосе.

- Epub 2020 Dec 17. Erratum in: Nat Med. 2021 Jun; 27(6): 1116. PMID: 33335323.
- Folegatti P.M., Ewer K.J., Aley P.K., et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020 Aug 15; 396(10249): 467–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4). Epub 2020 Jul 20. Erratum in: Lancet. 2020 Aug 15; 396(10249): 466. Erratum in: Lancet. 2020 Dec 12; 396(10266): 1884. PMID: 32702298.
- Singh A.K., Phatak S.R., Singh R., et al. Antibody response after first and second-dose of ChAdOx1-nCoV (Covishield™) and BBV-152 (Covaxin™) among health care workers in India: The final results of cross-sectional coronavirus vaccine-induced antibody titre (COVAT) study. Vaccine. 2021 Oct 22; 39(44): 6492–509. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.055>. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34600747.
- Hoque A., Barshan A.D., Chowdhury F.U.H., et al. Antibody response to ChAdOx1-nCoV-19 vaccine among recipients in Bangladesh: A prospective observational study. Infect Drug Resist. 2021 Dec 19; 14: 5491–500. <https://doi.org/10.2147/IDR.S335414>. PMID: 34984006.
- Ali H., Alahmad B., Al-Shammari A.A., et al. Previous COVID-19 infection and antibody levels after vaccination. Front Public Health. 2021 Dec 1; 9: 778243. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.778243>. PMID: 34926392.
- Iacobucci G. COVID-19: Most UK adults had antibodies after one dose of AstraZeneca or Pfizer vaccine, data suggest. BMJ. 2021 May 18; 373: n1274. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1274>. PMID: 34006531.
- Wei J., Stoesser N., Matthews P.C., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 vaccines in 45,965 adults from the general population of the United Kingdom. Nat Microbiol. 2021 Sep; 6(9): 1140–9. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00947-3>. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34290390.
- Müller L., Andrée M., Moskorz W., et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 coronavirus disease 2019 vaccination. Clin Infect Dis. 2021 Dec 6; 73(11): 2065–72. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab381>. PMID: 33906236.
- Gustafson C.E., Kim C., Weyand C.M., Goronzy J.J. Influence of immune aging on vaccine responses. J Allergy Clin Immunol. 2020 May; 145(5): 1309–21. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.017>. PMID: 32386655.
- Lampasona V., Secchi M., Scavini M., et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. Diabetologia. 2020 Dec; 63(12): 2548–58. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05284-4>. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33029657.
- Ramasamy M.N., Minassian A.M., Ewer K.J., et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2021 Dec 19; 396(10267): 1979–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1). Epub 2020 Nov 19. Erratum in: Lancet. 2021 Dec 19; 396(10267): 1978. Erratum in: Lancet. 2021 Apr 10; 397(10282): 1350. PMID: 33220855.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Swathi K. Njarekkattuvalappil, MBBS, MD, Assistant Professor, Department of Community Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0002-4084-6268>

Ramesh Bhaskaran, MBBS, MD, Professor, Department of Transfusion Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0002-4106-1745>

Sree Raj V., MBBS, MD, Junior Resident, Department of Transfusion Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0001-5371-489X>

Ponnu Jose✉, MBBS, MD, Assistant Professor, Department of Community Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0002-7901-1196>

Aboobacker M. Rafi, MBBS, MD, Assistant Professor, Department of Transfusion Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0002-3885-7822>

Joe Thomas, MBBS, MD, Professor, Department of Community Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7548>

Susheela J. Innah, MBBS, MD, Professor, Department of Transfusion Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0001-9954-2499>

Lucy Raphael, MBBS, MD, Professor, Department of Community Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0002-4612-205X>

Uttumadathil G. Unnikrishnan, MSc, Statistician, Department of Community Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0001-8161-3746>

Priyanka Rajmohan, MBBS, MD, Associate Professor, Department of Community Medicine, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0002-9877-2521>

Chithra Valsan, MBBS, MD, Professor, Department of Microbiology, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0003-1302-9091>

Praveenlal Kuttichira, MBBS, MD, Principal & Professor of Psychiatry, Jubilee Mission Medical College, Thrissur-680005, Kerala, India.
<https://orcid.org/0000-0002-5569-2193>

Свати К. Нджареккатувалаппил, MBBS, MD, ассистент кафедры общественной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0002-4084-6268>

Рамеш Бхаскаран, MBBS, MD, профессор кафедры трансфузионной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0002-4106-1745>

Шри Радж В., MBBS, MD, младший резидент кафедры трансфузионной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0001-5371-489X>

Понну Хосе✉, MBBS, MD, ассистент кафедры общественной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0002-7901-1196>

Абубакер М. Рафи, MBBS, MD, доцент кафедры трансфузионной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0002-3885-7822>

Джо Томас, MBBS, MD, профессор кафедры общественной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7548>

Сушила Дж. Инна, MBBS, MD, профессор кафедры трансфузионной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0001-9954-2499>

Люси Рафаэль, MBBS, MD, профессор кафедры общественной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0002-4612-205X>

Уттумадатил Г. Унникришнан, MSc, статистик кафедры общественной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0001-8161-3746>

Прианка Раджмохан, MBBS, MD, доцент кафедры общественной медицины, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0002-9877-2521>

Читра Валсан, MBBS, MD, профессор кафедры микробиологии, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0003-1302-9091>

Правенлал Куттичира, MBBS, MD, руководитель & профессор психиатрии, Медицинский колледж Jubilee Mission, Триссур-680005, Керала, Индия.
<https://orcid.org/0000-0002-5569-2193>

✉ Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Преко́ндициони́рование креатин фосфатом уменьшает ишемическо-реперфузионное повреждение изолированного сердца крысы

Л.А. Гаджиева¹, С.Б. Болевич^{2,✉}, В. Яковлевич^{2,3}, И.А. Омаров⁴, Х.А. Ордашев⁵, М.К. Карташова²

¹ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Республике Дагестан»

ул. Пушкина, д. 29а–31, г. Махачкала, 367000, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

³Факультет медицинских наук Крагуевацкого университета

ул. Светозара Марковича, д. 69, Крагуевац, 34000, Сербия

⁴ФГЛПУ «Лечебно-оздоровительный центр МИД РФ»

Смоленская наб., д. 2, корп. 2, г. Москва, 121099, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России
пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние однократного введения креатин фосфата (КФ) непосредственно перед ишемией на кардиодинамические параметры и маркеры окислительного стресса в коронарном венозном оттоке ретроградно перфузированного изолированного сердца крысы.

Материалы и методы. 20 крыс линии Wistar albino были разделены на 2 группы: контрольную (К) и экспериментальную (Э), по 10 в каждой. Аорту изолированного сердца крысы канюлировали и ретроградно перфузировали раствором Кребса – Хензелейта по Лангердорфу. Обе группы подвергались ишемическо-реперфузионному повреждению, которое включало глобальную ишемию в течение 20 минут, а затем реперфузию в течение 30 минут. В группе Э проводилось преко́ндиционирование КФ в дозе 0,2 ммоль/л в течение 5 мин перед ишемией. Регистрировались кардиодинамические параметры и показатели окислительного стресса в точке стабилизации, на 1-й и 30-й минутах реперфузии.

Результаты. В группе Э по сравнению с группой К на 30-й минуте реперфузии отмечены статистически значимо более высокие значения кардиодинамических показателей: максимальной и минимальной скорости повышения давления в левом желудочке (в 1,7 и в 1,9 раза соответственно), систолического и диастолического давления в левом желудочке (в 1,5 и в 1,6 раза соответственно). Биомаркеры окислительного стресса (индекс перекисного окисления липидов, нитриты, супероксидный анион радикал и перекись водорода) также были статистически значимо ниже в группе Э как после 1-й минуты реперфузии (в 1,2, 1,4, 2,8 и 1,9 раза соответственно), так и после 30-й минуты (в 1,3, 2,1, 1,9 и 2,1 раза соответственно).

Заключение. Введение КФ в коронарный кровоток за 5 минут до индукции ишемии оказывает защитное действие на сократительную способность миокарда. В качестве механизма протективного действия КФ может рассматриваться уменьшение окислительного стресса и повреждения.

Ключевые слова: креатин фосфат; преко́ндиционирование; ишемия / реперфузионное повреждение; окислительный стресс; кардиодинамика; изолированное крысиное сердце; техника Лангендорфа

Рубрики MeSH:

МИОКАРДА ИШЕМИЯ ПОСЛЕ РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА – ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

МИОКАРДА ИШЕМИЯ ПОСЛЕ РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

СЕРДЦЕ – ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

КОРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ – ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

КРЕАТИН – ФАРМАКОЛОГИЯ

Для цитирования: Гаджиева Л.А., Болевич С.Б., Яковлевич В., Омаров И.А., Ордашев Х.А., Карташова М.К. Прекондиционирование креатин фосфатом уменьшает ишемическо-реперфузионное повреждение изолированного сердца крысы. Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 24–33. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.24–33>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Болевич Сергей Бранкович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (925) 422-78-48

E-mail: bolevich2011@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 11.03.2022

Принята: 06.05.2022

Дата печати: 23.06.2022

Creatine phosphate preconditioning reduces ischemia-reperfusion injury in isolated rat heart

Luiza A. Gadjeva¹, Sergey B. Bolevich^{2,✉}, Vladimir Jakovlevich^{2,3}, Israpil A. Omarov⁴, Hasan A. Ordashev⁵, Maria K. Kartashova²

¹*Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Dagestan
29a–31, Pushkina str., Makhachkala, 367000, Russia*

²*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

³*Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
69, Svetozar Markovic str., Kragujevac, 34000, Serbia*

⁴*Health-Related Center of Ministry of External Affairs of Russian Federation
2, bld. 2, Smolenskaja quay, Moscow, 121099, Russia*

⁵*Dagestan State Medical University
1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia*

Abstract

Aim. To study the effect of simultaneous administration of creatine phosphate immediately before ischemia on cardiodynamic parameters and biomarkers of oxidative stress in the coronary venous blood flow during retrograde perfusion in an isolated rat heart.

Materials and methods. 20 Wistar albino rats were divided into 2 groups: group 1 (control) and group 2 (experimental), 10 rats per group. Cannulation and retrograde perfusion of aorta of an isolated rat heart with Krebs–Henseleit buffered solution by Landendorff was performed. Both groups underwent ischemia-reperfusion injury, which included global ischemia for 20 minutes followed by reperfusion for 30 minutes. The group 2 (experimental) was preconditioned with creatine phosphate at a dose of 0.2 mmol/l for 5 min before ischemia. We registered cardiodynamic parameters and indicators of oxidative stress at the point of stabilization, at the 1st and 30th minutes of reperfusion.

Results. With the impact of creatine phosphate at the 30th minute of reperfusion in the group 2 in comparison with group 1, there was found an increase in the maximum and minimum speed of pressure elevation in the left ventricle (1.7 and 1.9 times, respectively), and of systolic and diastolic pressure in the left ventricle (1.5 and 1.6 times, respectively). Biomarkers of oxidative stress (lipid peroxidation index, nitrites, superoxide anion radical and hydrogen peroxide) were also statistically significantly lower in the group 2 after the 1st minute of reperfusion (by 1.2 times, by 1.4 times, by 2.8 times and 1.9 times, respectively), and after the 30th minute (1.3 times, 2.1 times, 1.9 times and 2.1 times, respectively).

Conclusion. The administration of creatine phosphate into the coronary flow 5 minutes before the onset of ischemia has a protective effect on myocardial contractility. Reduction of oxidative stress and damage can be considered as a protective effect of creatine phosphate.

Keywords: creatine phosphate; preconditioning; ischemia/reperfusion injury; oxidative stress; cardiodynamics; isolated rat heart; Langendorff technique

MeSH terms:

MYOCARDIAL STUNNING – DRUG THERAPY

MYOCARDIAL STUNNING – PHYSIOPATHOLOGY

HEART – DRUG EFFECTS

CORONARY CIRCULATION – DRUG EFFECTS

CREATINE – PHARMACOLOGY

For citation: Gadjeva L.A., Bolevich S.B., Jakovlevich V., Omarov I.A., Ordashev H.A., Kartashova M.K. Creatine phosphate preconditioning reduces ischemia-reperfusion injury in isolated rat heart. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(1): 24–33. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.24–33>

CONTACT INFORMATION:

Serjey B. Bolevich, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Human Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (926) 371-89-93

E-mail: boleovich2011@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 11.03.2022

Accepted: 06.05.2022

Date of publication: 23.06.2022

Список сокращений

dp/dt max – максимальная скорость повышения давления в левом желудочке

dp/dt min – минимальная скорость повышения давления в левом желудочке

H_2O_2 – перекись водорода

NO – оксид азота

NO_2^- – нитриты

O_2^- – супероксидный анион-радикал

АТФ – аденозинтрифосфат

ДДЛЖ – диастолическое давление в левом желудочке

ИПОЛ – индекс перекисного окисления липидов

КФ – креатин фосфат

СДЛЖ – систолическое давление в левом желудочке

ЧСС – частота сердечных сокращений

Ишемия миокарда подразумевает снижение снабжения сердца кислородом, что может вызвать ряд функциональных, биохимических и морфологических изменений. В результате ишемии наблюдаются снижение сократительной способности миокарда, развитие систолической и диастолической дисфункции, аритмий [1, 2].

При ишемическо-реперфузионном повреждении значительный вклад в развитие сердечной дисфункции вносит повышение уровня окислительного стресса за счет резкого увеличения образования прооксидантов, которые вызывают свободнорадикальное повреждение. Последнее также может влиять на воспаление и, следовательно, еще больше усугублять повреждение миокарда [3, 4].

Термин «ишемическое preconditioning» был впервые введен в 1986 году и относится к стратегии воздействия на сердце кратковременных эпизодов ишемии с целью повышения толерантности миокарда к прекращению кровоснабжения и доставки

кислорода [5]. Считается, что в основе preconditioning лежат два кардиопротективных механизма: первый, который проявляется в течение первых 2–3 часов после эпизода ишемии, и второй, который начинается через 12–24 часа и длится около 4 дней, защищая миокард от инфаркта, сердечной недостаточности и желудочковых аритмий, вызванных ишемией и реперфузией, за счет улучшения сократительной способности миокарда, а также уменьшения накопления и адгезии нейтрофилов и предотвращения апоптоза миоцитов [6]. Однако, учитывая, что клиническое применение ишемического preconditioning ограничено, все большее внимание ученых сосредоточено на применении безопасных фармакологических веществ, которые будут вводиться до ишемии и которые бы, подобно ишемическому preconditioning, достигали кардиопротекции [7]. Имеющиеся литературные данные указывают на то, что большое количество веществ может имитировать процессы, вызванные ишемическим

прекондиционированием, и в связи с этим может использоваться для фармакологического preconditionирования [7, 8].

Учитывая, что креатин фосфат (КФ) является первой молекулой, потребляемой при ишемии, гипоксии и токсической кардиомиопатии, и что в условиях гипоксии поглощение экзогенно вводимого КФ увеличивается [9], возникает вопрос, будет ли однократное введение этого вещества защищать миокард от повреждения. Именно поэтому **целью данного исследования** было изучение влияния однократного введения КФ непосредственно перед ишемией на кардиодинамические параметры и параметры окислительного стресса в коронарном венозном оттоке ретроградно перфузированного изолированного сердца крысы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное экспериментальное исследование проводилось на животных в условиях *ex vivo*. При экспериментальной работе соблюдались положения «EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609 / EES» и принципы этики¹. Исследование было одобрено Комитетом по защите благополучия лабораторных животных факультета медицинских наук Крагуевацкого университета, решение № 01-5722 от 15.07.2020.

Для исследования влияния КФ на ишемическо-реперфузионное повреждение сердца использовали 20 здоровых крыс *Wistar albino coja* мужского пола в возрасте 8 недель, массой тела 200–250 г. Крыс содержали в полипропиленовых клетках, заполненных

слоем белой сосновой стружки, в постоянно контролируемой среде (температура (22 ± 1 °C), влажность ($55 \pm 10\%$), 12/12-часовой цикл свет/темнота) в Институте сердечно-сосудистой физиологии факультета медицинских наук, Крагуевацкий университет, Сербия. Все животные имели свободный доступ к пище и воде – *ad libitum*.

После анестезии кетамин (10 мг/кг) и ксилазином (5 мг/кг) животных выводили из эксперимента путем смещения шейных позвонков (Приложение 1 к животным / научным процедурам, Закон 1986 г., Великобритания). Исследование функции сердца *ex vivo* проводилось с использованием модели ретроградной перфузии изолированного сердца по Лангендорфу (Langendorff apparatus, Experimetria Ltd, 1062 Budapest, Hungary). Методика исследования подробно описана в наших предыдущих исследованиях [10].

После 20-минутного периода стабилизации 10 сердец, которые были отнесены к контрольной группе, подвергались ишемическо-реперфузионному повреждению, которое включало глобальную ишемию путем полного закрытия потока на аппарате Лангендорфа, так что как раствор Кребса – Хенселейта, так и кислород не достигали сердца в течение 20 минут, а затем в течение 30 минут проводилась реперфузия. Другие 10 сердец, которые были отнесены к экспериментальной группе, подвергались стабилизации в течение 20 мин, preconditionированию КФ в дозе 0,2 ммоль/л в течение 5 минут с помощью инфузионного насоса через сердце, после чего вызывалось ишемическо-реперфузионное повреждение по способу, аналогичному для контрольной группы (рис.).

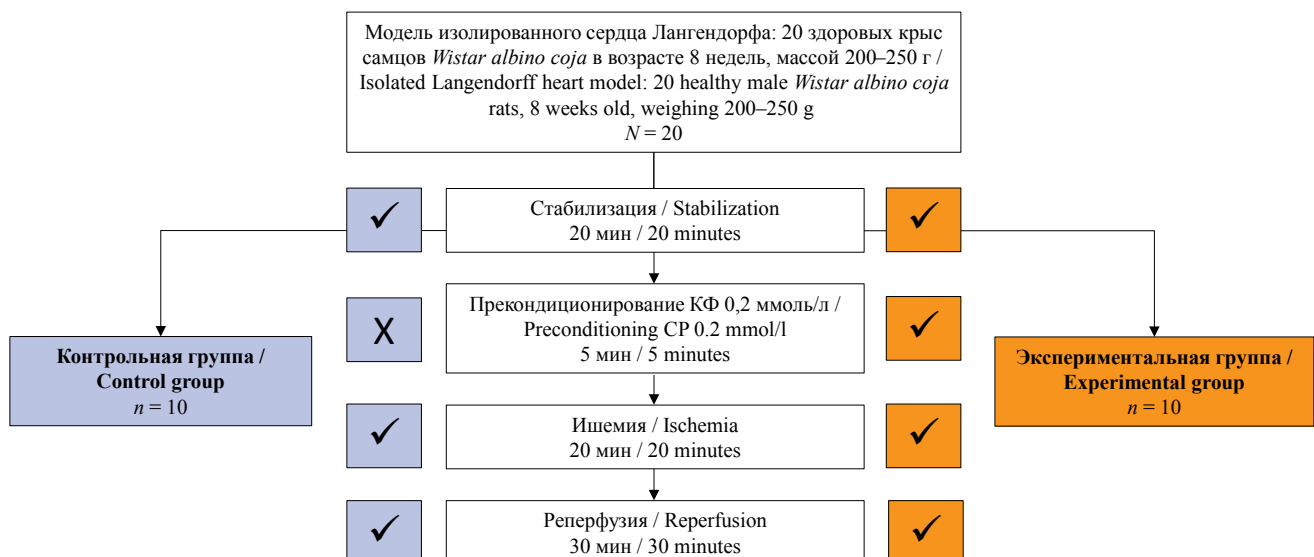


РИС. Схема исследования.

FIG. Scheme of the study.

Примечание: КФ – креатин фосфат.

Note: CP – creatine phosphate.

¹ https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm (дата обращения: 08.06.2020).

Существует очень мало исследований, изучавших влияние введения КФ непосредственно в сердце. В исследованиях по изучению системных эффектов КФ доза для крыс составляет обычно около 200 мг/кг. В одном из недавно опубликованных исследований внутривенно вводили КФ в дозе 20 ммоль [11]. В нашем исследовании выбрана в 100 раз меньшая доза, учитывая непосредственное введение КФ в коронарный кровоток.

Во время эксперимента наблюдались и регистрировались следующие кардиодинамические параметры: dp/dt max (максимальная скорость развития давления в левом желудочке, мм рт. ст./с), dp/dt min (минимальная скорость развития давления в левом желудочке, мм рт. ст./с), систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, мм рт. ст.), диастолическое давление в левом желудочке (ДДЛЖ, мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин). Кровоток через коронарные кровеносные сосуды выражался в мл/мин и измерялся флуориметрическим методом путем суммирования венозного оттока из коронарных кровеносных сосудов сердца.

Для изучения влияния КФ на выработку прооксидантов в сердце в образцах коронарного венозного оттока спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Specord S-600 Analytik Jena, Германия) определяли: концентрацию нитритов (NO_2^-), супероксидного анион-радикала (O_2^-) и перекиси водорода (H_2O_2), рассчитывали индекс перекисного окисления липидов (ИПОЛ). Основа для использования этих методик и сами методики описаны нами более подробно в предыдущей публикации [10].

Статистический анализ

Во время экспериментального протокола изученные параметры определялись во время стабилизации,

а также на 1-й и 30-й минутах реперфузии. Все полученные результаты для групп представлены в виде долей, выраженных в процентах со стандартным отклонением, относительно данных последней минуты точки стабилизации соответствующей группы, которая принималась за 100%. Для сравнения значений между указанными точками использовали критерий Вилкоксона. При проверке нулевых гипотез принят уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кардиодинамические параметры и коронарный кровоток

Полученные результаты представлены в таблице 1.

В контрольной группе, начиная с 1-й минуты реперфузии, уменьшались: dp/dt max, dp/dt min, СДЛЖ, к 30-й минуте эти параметры продолжали снижаться; ДДЛЖ увеличивалось в 1,9 раза во время 1-й минуты реперфузии и снижалось в 2 раза по сравнению с периодом стабилизации к 30-й минуте.

В экспериментальной группе с 1-й минуты реперфузии отмечено уменьшение dp/dt min, которая имела тенденцию к повышению к 30-й минуте. Другие кардиодинамические показатели – dp/dt max и СДЛЖ – повышались на 1-й минуте реперфузии и снижались к 30-й минуте. ДДЛЖ увеличивалось в 1,2 раза во время 1-й минуты реперфузии и снижалось в 1,3 раза к 30-й минуте по сравнению с периодом стабилизации.

Динамика коронарного кровотока и ЧСС была аналогичной в обеих группах: ЧСС начинала снижаться на 1-й минуте, и показатели достигали минимума к 30-й минуте; коронарный кровоток существенно не изменялся на 1-й минуте и снижался к 30-й минуте.

Таблица 1. Кардиодинамические параметры в контрольной и экспериментальной группах во время реперфузии
Table 1. Cardiodynamic parameters in the control and experimental groups during the reperfusion

Показатель / Indicator	1-я минута реперфузии / 1 st minute of reperfusion			30-я минута реперфузии / 30 th minute of reperfusion		
	Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group	Уровень значимости p / p value	Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group	Уровень значимости p / p value
dp/dt max (%C)	91,5 ± 9,0	121,9 ± 14,0	<0,01	55,4 ± 6,0	93,2 ± 9,0	<0,01
dp/dt min (%C)	75,9 ± 8,0	64,7 ± 8,0	n.s.	40,9 ± 5,0	76,5 ± 8,0	<0,01
СДЛЖ / DPLV (%C)	86,6 ± 9,0	124,5 ± 13,0	<0,01	49,6 ± 5,0	74,8 ± 7,0	<0,05
ДДЛЖ / DPLV (%C)	188,3 ± 20,0	120,8 ± 11,0	<0,01	49,4 ± 6,0	77,0 ± 8,0	<0,05
ЧСС / HR (%C)	85,8 ± 7,0	86,8 ± 9,0	n.s.	71,6 ± 7,0	65,1 ± 7,0	n.s.
Коронарный кровоток / Coronary flow (%C)	97,3 ± 10,0	99,8 ± 10,0	n.s.	63,0 ± 7,0	63,0 ± 6,0	n.s.

Примечание: данные представлены как процент от последней минуты точки стабилизации соответствующей группы (%C); dp/dt max – максимальная скорость повышения давления в левом желудочке; dp/dt min – минимальная скорость повышения давления в левом желудочке; ДДЛЖ – диастолическое давление в левом желудочке, мм рт. ст.; СДЛЖ – систолическое давление в левом желудочке; ЧСС – частота сердечных сокращений; n.s. – не значимо.

Note: the data is presented as a percentage of the last minute stabilization point of the corresponding group (%C); dp/dt max – the maximum rate of pressure increase in the left ventricle; dp/dt min – the minimum rate of pressure increase in the left ventricle; DPLV – diastolic pressure in the left ventricle, mmHg; SPLV – systolic pressure in the left ventricle; HR – heart rate; n.s. – not significant.

Значения обоих параметров, отражающих сократительную способность миокарда (dp/dt max и dp/dt min), через 30 минут от периода реперфузии были статистически значимо выше, чем значения, зарегистрированные в контрольной группе, в 1,7 и в 1,9 раза соответственно. Вместе с этим изменение значений СДЛЖ по сравнению со значениями, зарегистрированными в точке стабилизации, было статистически значимо выше и на 1-й, и на 30-й минутах реперфузии по сравнению с контрольной группой в 1,4 и в 1,5 раза соответственно. Одновременно на первой минуте реперфузии значения ДДЛЖ были статистически значимо ниже (в 1,6 раза) в экспериментальной, чем в контрольной группе. В контрольной группе наблюдалось выраженное снижение значений ДДЛЖ, так что в конце реперфузии оно было ниже в 1,6 раза, чем в экспериментальной группе.

Параметры окислительного стресса

Значения параметров окислительного стресса представлены в таблице 2.

В контрольной группе на 1-й минуте реперфузии происходило повышение концентрации параметров окислительного стресса, к 30-й минуте концентрация трех из них (NO_2^- , O_2^- и H_2O_2) продолжала увеличиваться. В экспериментальной группе на 1-й минуте реперфузии отмечено снижение O_2^- и H_2O_2 и отсутствие выраженных изменений NO_2^- и ИПОЛ. К 30-й минуте в этой группе продолжилось снижение NO_2^- , концентрация H_2O_2 и ИПОЛ существенно не изменились, содержание O_2^- повысилось, но существенно не превышало значений в точке стабилизации.

Значения ИПОЛ, NO_2^- , O_2^- и H_2O_2 были статистически значимо ниже в период реперфузии в экспериментальной группе по сравнению со значениями, зарегистрированными в контрольной группе как после 1-й минуты (в 1,2, 1,4, 2,8 и 1,9 раза соответственно), так и после 30-й минуты (в 1,3, 2,1, 1,9 и 2,1 раза соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты выявили, что в контрольной группе кардиодинамические параметры – dp/dt max, dp/dt min, СДЛЖ и ЧСС – снижались во время реперфузии на 1-й и 30-й минутах по сравнению с периодом стабилизации, а ДДЛЖ значительно увеличивалось на 1-й минуте, а затем снижалось, что указывает на нарушение инотропной и лузитропной способности миокарда. Снижение СДЛЖ подтверждает, что ишемическо-реперфузионное повреждение нарушает систолическую функцию сердца. Уменьшение ЧСС и коронарного кровотока в последнюю минуту реперфузии подтверждает, что восстановление снабжения питательными веществами и кислородом ишемизированного миокарда парадоксально ухудшает функцию сердца. В литературе описано, что в период восстановления перфузии через ишемическую ткань происходит перегрузка Ca^{2+} , накопление внеклеточного K^+ , что синергетически ухудшает сократительную способность миокарда [12].

Введение КФ в дозе 0,2 ммоль/л непосредственно перед началом ишемии сопровождалось увеличением значений dp/dt max и снижением dp/dt min по сравнению с периодом стабилизации. Менее выраженные изменения параметров сердечной функции указывают на значительную роль КФ в процессе preconditionирования сердца. Положительное влияние КФ на диастолическую функцию сердца чрезвычайно важно, потому что фаза релаксации определяет наполнение сердца и, в конечном итоге, его работу.

Кардиопротекторные эффекты КФ, продемонстрированные в нашем исследовании, согласуются с предыдущими исследованиями. В частности, ранее на модели кроликов и свиней наблюдалось влияние КФ на сердца, подвергшиеся ишемии. Было отмечено, что введение указанного агента приводит к значительному уменьшению области некроза сердца и защите сарколеммы от необратимого повреждения [13]. Кроме того, когда КФ вводили за 5 минут до ишемии в дозе до 200 мг/кг, наблюдалось значительное снижение повреждения миокарда [14].

Таблица 2. Параметры окислительного стресса в контрольной и экспериментальной группах во время реперфузии
Table 2. Oxidative stress parameters in the control and experimental groups

Показатель / Indicator	1-я минута реперфузии / 1 st minute of reperfusion			30-я минута реперфузии / 30 th minute of reperfusion		
	Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group	Уровень значимости p / p value	Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group	Уровень значимости p / p value
ИПОЛ / LPI (%C)	112,3 ± 12,0	96,4 ± 10,0	<0,05	113,9 ± 12,0	90,7 ± 9,0	<0,01
NO_2^- (%C)	127,7 ± 13,0	93,1 ± 9,0	<0,01	154,0 ± 16,0	75,1 ± 8,0	<0,01
O_2^- (%C)	163,0 ± 15,0	57,8 ± 6,0	<0,01	215,2 ± 23,0	112,9 ± 12,0	<0,01
H_2O_2 (%C)	162,1 ± 17,0	84,0 ± 9,0	<0,01	181,4 ± 19,0	87,2 ± 8,0	<0,01

Примечание: данные представлены как процент от последней минуты точки стабилизации соответствующей группы (%C); NO_2^- – нитриты; O_2^- – супероксидный анион-радикал; ИПОЛ – индекс перекисного окисления липидов; H_2O_2 – перекись водорода.

Note: the data is presented as a percentage of the last minute stabilization point of the corresponding group (%C); NO_2^- – nitrites; O_2^- – superoxide anion-radical; POLI – lipid peroxidation index; H_2O_2 – hydrogen peroxide.

Другая группа авторов показала, что парентеральное введение КФ незадолго до ишемии миокарда вызывало лучший сократительный ответ миокарда и сохраняло уровень аденозинтрифосфата (АТФ) по сравнению с сердцами крыс, получавших физиологический раствор [9]. Кроме того, было показано, что preconditionирование сердца КФ сохраняет запасы КФ и АТФ. Однако существенным недостатком данного исследования является то, что оно не отслеживало сократительную функцию сердца.

Кроме того, авторы исследования, которое отслеживало эффекты однократной дозы КФ (100 мг/кг, внутривенно), вводимой за 1 час до ишемии сердца, также подчеркивают кардиозащитный потенциал исследуемого соединения. В частности, ишемия сердца на животной модели была вызвана в течение 12-минутного периода перевязки левой передней нисходящей артерии, и из образцов миокарда были определены уровни следующих соединений: АТФ, аденозиндифосфат, фосфокреатин. Как и ожидалось, снижение АТФ наблюдалось в интактных сердцах, подвергшихся ишемии, тогда как в группе животных, получавших КФ, наблюдалось увеличение его концентрации в ткани сердца [15].

Считается, что ключевым патофизиологическим фактором, принимающим участие в прогрессировании ишемическо-реперфузионного повреждения, является увеличение уровня Ca^{2+} в результате его перехода из цитозоля в саркоплазматический ретикулум посредством SERCA2a (Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматического ретикула). Снижение экспрессии и активности SERCA2a, которые были подтверждены во время ишемическо-реперфузионного повреждения изолированного сердца крысы, дополнительно влияют на Ca^{2+} перегрузку и могут объяснить нарушенную систолическую и диастолическую функцию сердца крысы в контрольной группе. Из-за открытия митохондриальных каналов может произойти гибель клеток. Было показано, что КФ может ингибировать открытие митохондриальных каналов и таким образом предотвращать перегрузку Ca^{2+} в кардиомиоцитах, что может объяснить сохранение сократимости сердца в нашем исследовании. Потенциал КФ влиять на сократительную способность сердца наблюдался как на животных моделях, так и при наблюдении за пациентами с инфарктом миокарда. Способность КФ обеспечивать полное расслабление сердца важна для предотвращения возникновения реперфузионной контрактуры [16, 17].

Механизмы, которые могут объяснить наблюдаемые защитные эффекты в нашем исследовании, включают участие КФ в энергетическом метаболизме клетки, влияние на стабилизацию мембраны и микроциркуляцию. КФ стабилизирует мембрану кардиомиоцитов, взаимодействуя с мембранными фосфолипидами, связывая противоположно заряженную группу с заряженной группой фосфолипидов.

Благоприятное влияние КФ на микроциркуляцию объясняется тенденцией ингибировать агрегацию тромбоцитов путем быстрого удаления аденозиндифосфата [13, 18]. Кроме того, экзогенное введение КФ может уменьшить накопление лизофосфатидилхолина и лизофосфатилэтаноламина в ишемической клетке сердца. Таким образом, значительно снижается и предотвращается возникновение потенциально смертельных аритмий [9].

В нашем исследовании в контрольной группе наблюдался значительный скачок концентрации H_2O_2 , O_2^- и NO_2^- в период реперфузии по сравнению со значениями в периоде стабилизации. Preconditionирование КФ предотвращало увеличение измеряемых прооксидантов, тем самым защищая сердце от окислительного ишемическо-реперфузионного повреждения. В литературе сообщается, что после воздействия ишемии на сердце и последующей реперфузии в кардиомиоцитах образуются O_2^- , тогда как в сосудистом русле – O_2^- и H_2O_2 [19].

В нашем исследовании основное внимание было уделено мониторингу уровней прооксидантов из коронарного венозного оттока без учета антиоксидантных маркеров, которые изучались, в частности, в исследовании A. Shopit и соавт. [20], посвященном изучению влияния КФ на окислительный статус через определение уровней малонового диальдегида, глутатиона, супероксиддисмутазы *in vitro* и *in vivo*. Авторами отмечено, что введение КФ вызывает значительное снижение уровня малонового диальдегида и увеличение глутатиона и супероксиддисмутазы. Считается, что КФ увеличивает антиоксидантную способность миокарда и воздействует на сигнальные пути ядерного фактора транскрипции Nrf2 [20]. Следует иметь в виду, что обнаружение меньших количеств антиоксидантов также не обязательно означает, что произошло окислительное повреждение, но может указывать на то, что антиоксиданты удаляли прооксиданты и предотвращали повреждение тканей.

Роль эндогенного оксида азота (NO) в ишемическо-реперфузионном повреждении противоречива, и трудно объяснить, где граница между защитными и потенциально вредными эффектами. В частности, снижение биоиспользования NO может поставить под угрозу процесс расслабления артерий и изменить функцию эндотелия. Снижение концентрации NO_2^- в качестве косвенного маркера NO в нашем исследовании под влиянием КФ указывает на вклад этого соединения в улучшение эндотелиальной функции [21]. Результаты подтверждают, что активация эндотелиальной синтазы NO в ишемическо-реперфузионном повреждении приводит к увеличению синтеза и высвобождению NO в условиях пониженной концентрации прооксидантов. С другой стороны, когда присутствуют высокие концентрации активных форм кислорода, избыточное количество NO будет

реагировать с O_2^- и образовывать токсичный радикал пероксинитрита ($ONOO^-$), который усугубляет сердечную дисфункцию [22].

На настоящий момент в стратегии preconditionирования окислительно-восстановительная передача сигналов еще недостаточно исследована и остается предметом изучения будущих исследований. Тем не менее было подтверждено, что временные низкие концентрации прооксидантов могут запускать механизмы защиты сердца и что передача сигналов активных форм кислорода во время preconditionирования и во время фазы ранней реперфузии делает сердце устойчивым к реперфузионному повреждению [23]. До сих пор не было точно объяснено, может ли фармакологическое preconditionирование помочь избежать массового производства активных форм кислорода и открытия митохондриальных каналов или просто смягчить эти процессы. Ранее описанное влияние КФ на митохондриальные каналы, вероятно, также отражается на окислительно-восстановительном статусе сердца, наблюдаемом в нашем исследовании.

Результаты исследований свидетельствуют о защитном эффекте введения КФ в коронарное русло

непосредственно перед ишемией. Проведенное исследование имеет потенциальное практическое применение у пациентов, которым необходимо провести процедуру, вызывающую ишемию с последующей реперфузией миокарда. Что касается исследовательской модели, было бы интересно и, таким образом, ближе к реальной ситуации, применить КФ на коронарных сосудах, а затем вызвать инфаркт или кардиоплегию *in vivo*. Принимая во внимание, что исследование проводилось на животной модели, возможны трансляционные исследования пациентов, перенесших операцию на сердце.

ВЫВОДЫ

Введение КФ в коронарный кровоток за 5 минут до индукции ишемии оказывает защитное действие на сократительную способность миокарда в модели изолированного сердца крысы; протективное действие в отношении сохранения показателей СДЛЖ и ДДЛЖ на значениях, более близких к исходным показателям, по сравнению с контрольной группой. Одним из механизмов защитного действия КФ может рассматриваться уменьшение окислительного стресса и окислительного повреждения.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Luiza A. Gadjieva: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript. Sergey B. Bolevich: study concept and design of the experiment, drafting of the manuscript, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Vladimir Jakovlevich: study concept and design of the experiment. Israpil A. Omarov: statistical analysis, development of the research methodology and drafting of the manuscript. Hasan A. Ordashev and Maria K. Kartashova: analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Гаджиева внесла значительный вклад в разработку концепции идеи, проведение исследования и обработку данных, подготовку рукописи. С.Б. Болевич внес основной вклад в разработку концепции идеи и методологии проведения эксперимента, а также написание текста статьи, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы. В. Яковлевич внес основной вклад в разработку концепции идеи и методологии проведения эксперимента. И.А. Омаров проводил статистическую обработку результатов исследования и участвовал в разработке методологии проведения исследования и редактировании текста статьи. Х.А. Ордашев и М.К. Карташова участвовали в обработке данных и редактировании текста статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Valikeserlis I., Athanasiou A.A., Stakos D. Cellular mechanisms and pathways in myocardial reperfusion injury. *Coron Artery Dis.* 2021 Sep 1; 32(6): 567–577. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000997>. PMID: 33471478
- 2 DePasquale E.C., Ardehali A. Primary graft dysfunction in heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018; 23(3): 286–294. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000523>
- 3 Cai W.B., Zhao Y.J., Liu L., et al. Redox environment metabolic evaluation (REME) of the heart after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med.* 2021 Sep; 173: 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.033>. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34252540
- 4 Lu C., Liu L., Chen S., et al. Azathioprine pretreatment ameliorates myocardial ischaemia reperfusion injury in diabetic rats by reducing oxidative stress, apoptosis, and inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021 Dec; 48(12): 1621–1632. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13569>. Epub 2021 Aug 22. PMID: 34370882
- 1 Valikeserlis I., Athanasiou A.A., Stakos D. Cellular mechanisms and pathways in myocardial reperfusion injury. *Coron Artery Dis.* 2021 Sep 1; 32(6): 567–577. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000997>. PMID: 33471478
- 2 DePasquale E.C., Ardehali A. Primary graft dysfunction in heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018; 23(3): 286–294. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000523>
- 3 Cai W.B., Zhao Y.J., Liu L., et al. Redox environment metabolic evaluation (REME) of the heart after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med.* 2021 Sep; 173: 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.033>. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34252540
- 4 Lu C., Liu L., Chen S., et al. Azathioprine pretreatment ameliorates myocardial ischaemia reperfusion injury in diabetic rats by reducing oxidative stress, apoptosis, and inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021 Dec; 48(12): 1621–1632. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13569>. Epub 2021 Aug 22. PMID: 34370882

- 5 Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986 Nov; 74(5): 1124–1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>. PMID: 3769170
- 6 Granfeldt A., Lefer D.J., Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res*. 2009 Jul 15; 83(2): 234–246. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp129>. Epub 2009 Apr 27. PMID: 19398470
- 7 Caricati-Neto A., Errante P.R., Menezes-Rodrigues F.S. Recent advances in pharmacological and non-pharmacological strategies of cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 16; 20(16): 4002. <https://doi.org/10.3390/ijms20164002>. PMID: 31426434
- 8 Roth S., Torregroza C., Feige K., et al. Pharmacological conditioning of the heart: an update on experimental developments and clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 3; 22(5): 2519. <https://doi.org/10.3390/ijms22052519>. PMID: 33802308; PMCID: PMC7959135
- 9 Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: A summary of past and present research. *Heart Lung Circ*. 2017 Oct; 26(10): 1026–1035. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.020>. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28392102
- 10 Говорушкина Н.С., Белевич С.Б., Яковлевич В. и др. Влияние соединения МК-801, глутамата и глицина через модуляцию N-метил-D-аспаратных рецепторов на изолированное сердце крысы. *Сеченовский вестник*. 2020; 11(1): 15–25. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.15-25>
- 11 Qaed E., Wang J., Almoiliqy M., et al. Phosphocreatine improves cardiac dysfunction by normalizing mitochondrial respiratory function through JAK2/STAT3 signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 30; 2019: 6521218. <https://doi.org/10.1155/2019/6521218>. PMID: 31885809
- 12 Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012; 298: 229–317. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7>. PMID: 22878108
- 13 Sharov V.G., Afonskaya N.I., Ruda M.Y., et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (neoton): pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes, and antithrombotic action. *Biochem Med Metab Biol*. 1986 Feb; 35(1): 101–114. [https://doi.org/10.1016/0885-4505\(86\)90064-2](https://doi.org/10.1016/0885-4505(86)90064-2). PMID: 3778674
- 14 Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Med Res*. 2015 Apr; 7(4): 242–247. <https://doi.org/10.14740/jocmr2087w>. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25699120
- 15 Prabhakar G., Vona-Davis L., Murray D., et al. Phosphocreatine restores high-energy phosphates in ischemic myocardium: implication for off-pump cardiac revascularization. *J Am Coll Surg*. 2003 Nov; 197(5): 786–791. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2003.05.001>. PMID: 14585415
- 16 Kim J.S., Jin Y., Lemasters J.J. Reactive oxygen species, but not Ca²⁺ overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 May; 290(5): H2024–2034. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00683.2005>. Epub 2006 Jan 6. PMID: 16399872
- 17 Robinson L.A., Braimbridge M.V., Hearse D.J. Creatine phosphate: an additive myocardial protective and antiarrhythmic agent in cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984 Feb; 87(2): 190–200. PMID: 6694410
- 5 Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986 Nov; 74(5): 1124–1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>. PMID: 3769170
- 6 Granfeldt A., Lefer D.J., Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res*. 2009 Jul 15; 83(2): 234–246. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp129>. Epub 2009 Apr 27. PMID: 19398470
- 7 Caricati-Neto A., Errante P.R., Menezes-Rodrigues F.S. Recent advances in pharmacological and non-pharmacological strategies of cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 16; 20(16): 4002. <https://doi.org/10.3390/ijms20164002>. PMID: 31426434
- 8 Roth S., Torregroza C., Feige K., et al. Pharmacological conditioning of the heart: an update on experimental developments and clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 3; 22(5): 2519. <https://doi.org/10.3390/ijms22052519>. PMID: 33802308; PMCID: PMC7959135
- 9 Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: A summary of past and present research. *Heart Lung Circ*. 2017 Oct; 26(10): 1026–1035. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.020>. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28392102
- 10 Govorushkina N.S., Bolevich S.B., Jakovlevich V., et al. Vliyanie soedineniya MK-801, glutamata i glitsina cherez modulyatsiyu N-metil-D-aspartatnykh retseptorov na izolirovannoe serdtse krysy [The influence of MK-801, glutamate and glycine via the modulation of N-methyl-D-aspartate receptors on isolated rat heart]. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(1): 15–25. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.15-25>
- 11 Qaed E., Wang J., Almoiliqy M., et al. Phosphocreatine improves cardiac dysfunction by normalizing mitochondrial respiratory function through JAK2/STAT3 signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 30; 2019: 6521218. <https://doi.org/10.1155/2019/6521218>. PMID: 31885809
- 12 Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012; 298: 229–317. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7>. PMID: 22878108
- 13 Sharov V.G., Afonskaya N.I., Ruda M.Y., et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (neoton): pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes, and antithrombotic action. *Biochem Med Metab Biol*. 1986 Feb; 35(1): 101–114. [https://doi.org/10.1016/0885-4505\(86\)90064-2](https://doi.org/10.1016/0885-4505(86)90064-2). PMID: 3778674
- 14 Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Med Res*. 2015 Apr; 7(4): 242–247. <https://doi.org/10.14740/jocmr2087w>. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25699120
- 15 Prabhakar G., Vona-Davis L., Murray D., et al. Phosphocreatine restores high-energy phosphates in ischemic myocardium: implication for off-pump cardiac revascularization. *J Am Coll Surg*. 2003 Nov; 197(5): 786–791. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2003.05.001>. PMID: 14585415
- 16 Kim J.S., Jin Y., Lemasters J.J. Reactive oxygen species, but not Ca²⁺ overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 May; 290(5): H2024–2034. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00683.2005>. Epub 2006 Jan 6. PMID: 16399872
- 17 Robinson L.A., Braimbridge M.V., Hearse D.J. Creatine phosphate: an additive myocardial protective and antiarrhythmic agent in cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984 Feb; 87(2): 190–200. PMID: 6694410

- 18 Tokarska-Schlattner M., Epand R.F., Meiler F., et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. PLoS One. 2012; 7(8): e43178. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043178>. Epub 2012 Aug 17. PMID: 22912820
- 19 Zucchi R., Poddighe R., Limbruno U., et al. Protection of isolated rat heart from oxidative stress by exogenous creatine phosphate. J Mol Cell Cardiol. 1989 Jan; 21(1): 67–73. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(89\)91494-6](https://doi.org/10.1016/0022-2828(89)91494-6). PMID: 2716067
- 20 Shopit A., Niu M., Wang H., et al. Protection of diabetes-induced kidney injury by phosphocreatine via the regulation of ERK/Nrf2/HO-1 signaling pathway. Life Sci. 2020 Feb 1; 242: 117248. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117248>. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31899224
- 21 Procházková D., Boušová I., Wilhelmová N. Antioxidant and pro-oxidant properties of flavonoids. Fitoterapia. 2011 Jun; 82(4): 513–523. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.01.018>. Epub 2011 Jan 28. PMID: 21277359
- 22 Bradic J., Jeremic N., Petkovic A., et al. Cardioprotective effects of *Galium verum* L. extract against myocardial ischemia-reperfusion injury. Arch Physiol Biochem. 2020 Dec; 126(5): 408–415. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1551904>. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30632812
- 23 Penna C., Mancardi D., Rastaldo R., Pagliaro P. Cardioprotection: a radical view Free radicals in pre and postconditioning. Biochim Biophys Acta. 2009 Jul; 1787(7): 781–793. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.02.008>. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19248760
- 18 Tokarska-Schlattner M., Epand R.F., Meiler F., et al. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. PLoS One. 2012; 7(8): e43178. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043178>. Epub 2012 Aug 17. PMID: 22912820
- 19 Zucchi R., Poddighe R., Limbruno U., et al. Protection of isolated rat heart from oxidative stress by exogenous creatine phosphate. J Mol Cell Cardiol. 1989 Jan; 21(1): 67–73. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(89\)91494-6](https://doi.org/10.1016/0022-2828(89)91494-6). PMID: 2716067
- 20 Shopit A., Niu M., Wang H., et al. Protection of diabetes-induced kidney injury by phosphocreatine via the regulation of ERK/Nrf2/HO-1 signaling pathway. Life Sci. 2020 Feb 1; 242: 117248. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117248>. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31899224
- 21 Procházková D., Boušová I., Wilhelmová N. Antioxidant and pro-oxidant properties of flavonoids. Fitoterapia. 2011 Jun; 82(4): 513–523. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.01.018>. Epub 2011 Jan 28. PMID: 21277359
- 22 Bradic J., Jeremic N., Petkovic A., et al. Cardioprotective effects of *Galium verum* L. extract against myocardial ischemia-reperfusion injury. Arch Physiol Biochem. 2020 Dec; 126(5): 408–415. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1551904>. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30632812
- 23 Penna C., Mancardi D., Rastaldo R., Pagliaro P. Cardioprotection: a radical view Free radicals in pre and postconditioning. Biochim Biophys Acta. 2009 Jul; 1787(7): 781–793. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.02.008>. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19248760

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гаджиева Луиза Абдурашидовна, соискатель ученой степени канд. мед. наук, врач-терапевт отдела экстренной медицинской помощи ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел по Республике Дагестан». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-9791>

Болевич Сергей Бранкович , д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Яковлевич Владимир, д-р мед. наук, профессор, декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>

Омаров Исрапил Алисултанович, канд. мед. наук, врач – стоматолог-ортопед ФГЛПУ «Лечебно-оздоровительный центр МИД РФ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-8878>

Ордашев Хасан Алиевич, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с усовершенствованием врачей ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-2665>

Карташова Мария Константиновна, студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2135-1662>

Louisa A. Gadjeva, applicant for Cand. of Sci. (Medicine), internist, urgent medical aid department of Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Dagestan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-9791>

Sergey B. Bolevich , Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Human Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Vladimir Jakovljevic, MD, PhD, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>

Israpil A. Omarov, Cand. of Sci. (Medicine), orthopedic dentist, Medical and health center, Ministry of External Affairs of Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-8878>

Hasan A. Ordashev, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery with advanced training for doctors, Dagestan State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-2665>

Maria K. Kartashova, 6th year student of Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2135-1662>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай

Ю.В. Ильина^{1,✉}, Т.А. Фёдорова¹, С.Я. Тазина¹, Т.И. Сотникова¹, Н.А. Семенов¹,
Н.В. Лошиц², С.А. Большаков², Н.В. Киселева¹, Ч.С. Павлов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина

Департамента здравоохранения г. Москвы»

2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия

Аннотация

DRESS синдром – жизнеугрожающее осложнение, редко встречающееся в клинической практике. Постановку правильного диагноза затрудняет схожесть клинических проявлений с рядом других состояний, а также отсроченная во времени от начала приема «причинного» препарата клиническая манифестация. Наряду с этим своевременные диагностика и раннее начало лечения снижают риск тяжелого течения и осложнений синдрома.

Описание случая. Пациентка 29 лет госпитализирована по поводу генерализованных макуло-папулезных высыпаний, лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, слабости, спленомегалии, появившихся на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином. В анализах крови обнаружен лейкоцитоз – $33,6 \times 10^9/\text{л}$, гиперэозинофилия – $7,9 \times 10^9/\text{л}$, повышение печеночных трансаминаз. После исключения аутоиммунных, инфекционных и онкогематологических заболеваний установлен DRESS синдром. На фоне терапии метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг веса отмечена быстрая нормализация температуры тела, исчезновение сыпи, уменьшение эозинофилов.

Обсуждение. Особенностью данного клинического случая является развитие DRESS синдрома на фоне присоединения антибиотика к противосудорожному препарату (с которым наиболее часто ассоциируется этот синдром), что затруднило диагностику. Повышение информированности врачей о возможности развития такой нежелательной реакции вследствие антибиотикотерапии представляется крайне важным для улучшения прогноза данной группы пациентов.

Ключевые слова: DRESS синдром; карбамазепин; меропенем; лекарственная аллергия; герпесвирусная инфекция

Рубрики MeSH:

ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРСЕНСИБИЛИЗАЦИИ СИНДРОМ – ДИАГНОСТИКА

ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРСЕНСИБИЛИЗАЦИИ СИНДРОМ – ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРСЕНСИБИЛИЗАЦИИ СИНДРОМ – ЭТИОЛОГИЯ

КАРБАМАЗЕПИН – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

МЕРОПЕНЕМ – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ – ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Для цитирования: Ильина Ю.В., Фёдорова Т.А., Тазина С.Я., Сотникова Т.И., Семенов Н.А., Лошиц Н.В., Большаков С.А., Киселева Н.В., Павлов Ч.С. DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай. Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 34–42. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.407.09>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ильина Юлия Валентиновна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (495) 623-13-76

E-mail: ilinayuli@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 19.04.2022

Принята: 20.05.2022

Дата публикации онлайн: 20.06.2022

Дата печати: 23.06.2022

DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case

Yulia V. Ilina^{1,✉}, Tatiana A. Fedorova¹, Serafima Y. Tazina¹, Tatiana I. Sotnikova¹, Natalya A. Semenenko¹, Natalia V. Loshchits², Stepan A. Bolshakov², Nataliia V. Kiseleva¹, Chavdar S. Pavlov¹

¹ *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² *City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department*

5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

DRESS syndrome is a life-threatening complication rarely encountered in clinical practice. Making a correct diagnosis is complicated not only by the similarity of the clinical manifestation with several other conditions but also delayed in time onset of the first symptoms from the "causative" drug. Along with that, timely diagnosis and early treatment reduce the risk of severe course and complications of the syndrome.

Clinical case. A 29-year-old female patient was admitted to the hospital due to generalized maculopapular rash, fever, generalized lymphadenopathy, fatigue, splenomegaly appeared after adding meropenem to carbamazepine therapy. Blood tests showed leukocytosis – $33.6 \times 10^9/l$, hypereosinophilia – $7.9 \times 10^9/l$, elevated liver transaminases. After exclusion of autoimmune, infectious and oncohematological diseases the diagnose of DRESS syndrome was established. On the background of methylprednisolone therapy at the dose of 1 mg/kg fast normalization of body temperature, disappearance of rash, decrease in eosinophils were observed.

Discussion. The specific feature of this clinical case is the development of DRESS syndrome after adding antibiotic to anticonvulsant drug (with which this syndrome is commonly associated). This fact complicated the diagnosis. Raising doctors' awareness about the possibility of developing such an adverse reaction to antibiotic therapy seems to be extremely important to improve the prognosis of this group of patients.

Keywords: DRESS syndrome; carbamazepine; meropenem; drug allergy; herpes virus infection

MeSH terms:

HYPERSENSITIVITY SYNDROME – DIAGNOSIS

HYPERSENSITIVITY SYNDROME – DRUG THERAPY

HYPERSENSITIVITY SYNDROME – ETIOLOGY

CARBAMAZEPINE – ADVERSE EFFECTS

MEROPENEM – ADVERSE EFFECTS

GLUCOCORTICOIDS – THERAPEUTIC USE

For citation: Ilina Y.V., Fedorova T.A., Tazina S.Y., Sotnikova T.I., Semenenko N.A., Loshchits N.V., Bolshakov S.A., Kiseleva N.V., Pavlov Ch.S. DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(1): 34–42. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.407.09>

CONTACT INFORMATION:

Yulia V. Ilina, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (495) 623-13-76

E-mail: ilinayuli@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 19.04.2022

Accepted: 20.05.2022

Published Online: 20.06.2022

Date of publication: 23.06.2022

Список сокращений:

DIHS – drug-induced hypersensitivity syndrome, лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности

DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, реакция на лекарственный препарат с развитием эозинофилии и системных симптомов

RegiSCAR – European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions, Европейский регистр тяжелых кожных побочных реакций

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВПГ – вирус простого герпеса

ЦМВ – цитомегаловирус

Тяжелым нежелательным явлением на лекарственные препараты является реакция гиперчувствительности с развитием эозинофилии и системных проявлений – DRESS синдром (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) [1] или «синдром гиперчувствительности» – DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome) [2]. Частота встречаемости DIHS/DRESS синдрома находится в интервале от 1:1000 до 1:10 000 в различных популяциях [3, 4], летальность составляет около 10% [5].

По классификации Джелла и Кумбса, DIHS/DRESS синдром относится к иммуноопосредованным реакциям IVb типа. Данная реакция характеризуется преобладанием Т-хелперов 2-го типа и наличием эозинофилии на ранней стадии, когда развиваются кожные поражения, а на поздней стадии важнейшую роль играют Т-хелперы 1-го типа и цитотоксические Т-клетки, участвующие в повреждении внутренних органов.

Впервые DRESS синдром описан в 1938 г. у больных, получавших противосудорожные препараты [6]. Наиболее часто развитие DIHS/DRESS синдрома описано на фоне приема карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, дапсона, мексилетина, миноциклина, аллопуринола. Исследователи считают, что DIHS/DRESS синдром – мультифакторное заболевание, развитие которого обусловлено генетической предрасположенностью, лекарственными взаимодействиями, активацией вируса простого герпеса (ВПГ) 6-го типа [4, 7].

Клинические проявления DIHS/DRESS синдрома характеризуются распространенными высыпаниями на коже, лихорадкой, поражением внутренних органов: все эти симптомы имеют связь с приемом провоцирующего препарата. Диагноз может быть затруднен вследствие разнообразного характера кожных высыпаний и системности вовлечения внутренних органов, что требует проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями. Японской

консенсусной группой и Европейским регистром тяжелых кожных побочных реакций (European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions, RegiSCAR) предложены критерии DIHS/DRESS синдрома [8, 9] (табл.).

Лечение включает в себя отмену препарата, вызвавшего DIHS/DRESS синдром. Однако это может не приводить к быстрому положительному клиническому эффекту, так как в основе синдрома лежит клеточная иммунная реакция. Препаратами выбора в терапии являются глюкокортикоиды [10]. Начальная доза преднизолона составляет 0,5–1,0 мг/кг веса с постепенным снижением дозы в течение 2–3 месяцев [11]. В литературе имеются данные об эффективности плазмафереза в лечении данной группы пациентов. Так, М. Higuchi и соавт. [12] продемонстрировали эффективность применения плазмафереза у пациента с DIHS. Данные клинических работ по применению внутривенного иммуноглобулина (immunoglobulin) противоречивы и сообщают как об успехе данной терапии [13–15], так и об отсутствии положительного эффекта и развитии серьезных побочных эффектов [16].

Диагноз DIHS/DRESS синдрома в условиях реальной клинической практики ставится крайне редко, отчасти это связано с низкой информированностью врачей о возможности развития такого осложнения лекарственной терапии и объяснением симптоматики другими заболеваниями. Широкое применение антибактериальной терапии ассоциировано не только с антибиотикорезистентностью, но и с развитием редких осложнений, таких как DIHS/DRESS синдром, что демонстрирует представленное клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 29 лет бригадой скорой медицинской помощи доставлена 01.11.2020 в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина с жалобами

Таблица. Диагностические критерии DiHS/DRESS синдрома

Table. Diagnostic criteria of DiHS/DRESS syndrome

Диагностические критерии DRESS от RegiSCAR / Diagnostic criteria for DRESS by the RegiSCAR [8]	Диагностические критерии DiHS, установленные японской консенсусной группой / Diagnostic criteria for DiHS established by a Japanese consensus group [9]
1. Острая сыпь / Acute rash	1. Макуло-папулезная сыпь, развивающаяся более чем через 3 недели после начала приема лекарств, наиболее часто ассоциированных с синдромом / Maculopapular rash developing > 3 weeks after starting therapy with a limited number of drugs
2. Реакция обусловлена приемом лекарств / Drug-related reaction	2. Сохранение симптомов в течение 2 недель после отмены лекарственного средства, являющегося причиной реакции / Prolonged clinical symptoms 2 weeks after discontinuation of the causative drug
3. Лихорадка > 38 °C / Fever > 38 °C	3. Лихорадка > 38 °C / Fever > 38 °C
4. Вовлечение более 1 внутреннего органа / Involvement of more than 1 organ	4. Поражение печени (АЛТ > 100 Ед/л), (может быть поражение другого органа, например почек) / Liver injury (ALT > 100 U/L) or other organ dysfunction, for example kidney injury
5. Изменения в общем анализе крови (минимум присутствует 1 признак) / Laboratory abnormalities (at least 1 present): а. лимфоциты выше или ниже нормы / lymphocyte above or below normal б. тромбоцитопения / low platelet в. эозинофилия / eosinophilia	5. Изменения лейкоцитов (минимум присутствует 1 признак) / Leucocyte abnormalities (at least one present): а. лейкоцитоз > 11×10 ⁹ /л / leukocytosis (>11×10 ⁹ /L) б. атипичный лимфоцитоз > 5% / atypical lymphocytosis > 5% в. эозинофилия > 1,5×10 ⁹ /л / eosinophilia > 1,5×10 ⁹ /L
6. Увеличенные лимфатические узлы более чем в 2 группах / Enlarged lymph nodes > 2 sites	6. Лимфаденопатия / Lymphadenopathy
7. Госпитализация / Hospitalization	7. Реактивация ВПГ-6 / HHV-6 reactivation

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВПГ – вирус простого герпеса.

DiHS – drug-induced hypersensitivity syndrome, лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности. RegiSCAR – European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions, Европейский регистр тяжелых кожных побочных реакций.

Note: ALT – alanine aminotransferase, HSV – herpes simplex virus.

на высыпания по всему телу, увеличение шейных лимфоузлов, лихорадку до 38,5 °C, общую слабость.

Из анамнеза известно, что в июне 2020 года впервые возникло субъективное ощущение «онемения» правой половины лица, по поводу чего выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. Обнаружено объемное образование в области центральной борозды с выраженным перифокальным отеком.

С начала сентября появились фокальные немоторные эпилептические приступы (гемипарестезии в правых конечностях с постприступной слабостью в них) без нарушения осознанности, с целью контроля над которыми назначен карбамазепин 100 мг в сутки.

В конце сентября 2020 года отметила увеличение шейных лимфоузлов.

В октябре 2020 года выполнена парциальная биопсия объемного образования: выявлены «некротические изменения, хроническое неактивное воспаление с макрофагально-гистиоцитарной реакцией». С учетом патоморфологического заключения в послеоперационном периоде назначен меропенем в суточной дозе 6 г (2 г 3 раза в день внутривенно) с рекомендациями продолжить введение в амбулаторных условиях.

Спустя 8 дней от начала антибиотикотерапии появилась зудящая сыпь на лице, которая затем

распространилась на туловище и конечности, повысилась температура до 38,5 °C (рис. 1). Консультирована аллергологом, состояние расценено как острая крапивница, обусловленная применением меропенема. Антибиотик отменен, назначенная терапия: полисорб (6 г в день перорально), дексаметазон (8 мг утром внутримышечно), тиосульфат натрия (3 г утром внутривенно) – оказалась неэффективной.

Семейный анамнез: мать и отец здоровы, замужем, работает менеджером по подбору персонала. Эпидемиологический анамнез: за 2 месяца до заболевания за пределы РФ не выезжала, контакт с инфекционными больными отрицает.

При поступлении: состояние средней тяжести. Температура тела 37,8 °C. Рост 167 см, вес 60 кг (индекс массы тела – 21,2 кг/м²). Очаговой неврологической и менингеальной симптоматики нет. На лице и по всему телу макуло-папулезная, местами сливная сыпь (рис. 2). Пальпировались значительно увеличенные множественные плотные безболезненные не спаянные с окружающей тканью подчелюстные и паховые лимфоузлы до 2 см. Частота сердечных сокращений 92 уд. в мин., артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, безболезненная при пальпации.

В отделении сформулирован предварительный диагноз: токсидермия, обусловленная приемом

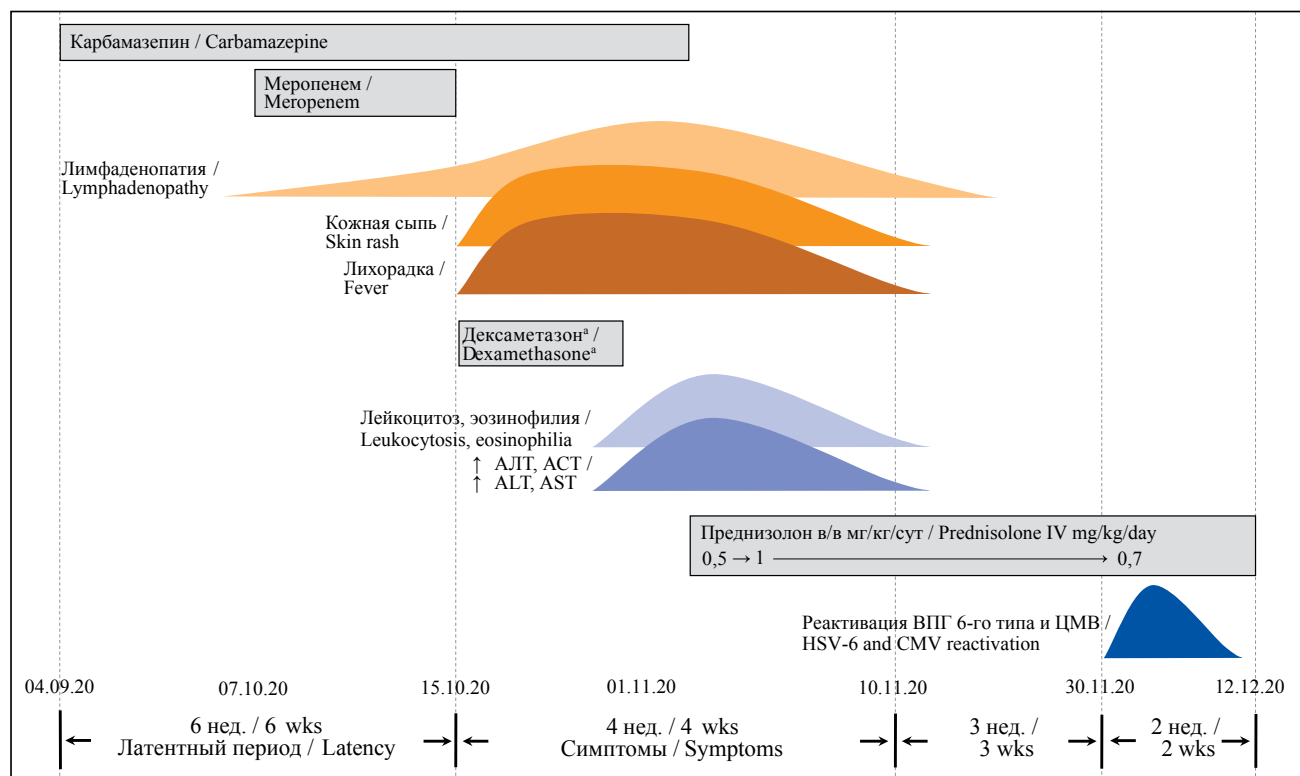


РИС. 1. Течение DRESS синдрома у женщины 29 лет.

FIG. 1. The course of DRESS syndrome in a 29-year-old woman.

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, в/в – внутривенно, ВПГ – вирус простого герпеса, ЦМВ – цитомегаловирус.

^a однократно внутримышечно 8 мг.

Через 6 недель от начала приема карбамазепина и неделю приема меропенема появились: кожная сыпь на лице, которая быстро распространилась по всему телу; генерализованная лимфаденопатия; лихорадка. Однократное введение дексаметазона не имело клинического эффекта. В анализах крови выявлен лейкоцитоз и гиперэозинофилия, двенадцатикратное повышение печеночных аминотрансфераз. Симптомы быстро регрессировали после назначения преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут. Через 3 недели отмечена реактивация ВПГ и ЦМВ.

Note: ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, IV – intravenously, HSV – herpes simplex virus, CMV – cytomegalovirus.

^a single dose 8 mg intramuscularly.

After 6 weeks from the beginning of taking carbamazepine and after the week of starting to take meropenem appeared following symptoms: rash on the face, which quickly spread throughout the body; generalized lymphadenopathy; fever. A single administration of dexamethasone had no clinical effect. Blood tests revealed leukocytosis and hyper eosinophilia, elevation of hepatic aminotransferases up to 12 norms. Symptoms quickly regressed after prescribing prednisone at a dose of 1 mg / kg / day. After 3 weeks the reactivation of HSV and CMV was noted.

меропенема (L27.9). Назначен метилпреднизолон 32 мг/сутки внутривенно (0,5 мг/кг веса).

01.11.2020 г. в клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз – $33,6 \times 10^9/\text{л}$, гиперэозинофилия – 23,7% (абсолютное число – $7,9 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови обнаружено повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) – 186 Ед/л (норма <50 Ед/л), аспарагиновой трансаминазы (АСТ) – 114 Ед/л (<32 Ед/л), С-реактивный белок – 33,8 мг/л (норма 0–2).

Скрининг-маркеры вирусных гепатитов А, В и С отрицательные.

Рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек обнаружило умеренную спленомегалию.

Наличие выраженной эозинофилии, синдрома цитолиза, лимфаденопатии и спленомегалии, связь указанных симптомов с приемом карбамазепина свидетельствовали о возможном развитии DIHS/DRESS синдрома (карбамазепин отменен), а также требовали дальнейшего обследования для исключения системной красной волчанки, сепсиса, инфекционных, паразитарных и онкогематологических заболеваний.

05.11.2020 отмечено дальнейшее увеличение печеночных трансаминаз: АЛТ до 495 Ед/л, АСТ до 491 Ед/л, повышение щелочной фосфатазы – 231 Ед/л (норма 35–105), прокальцитонин – 0,01 (норма <0,1 нг/мл) (рис. 1). Антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте и LE-клетки не выявлены.

Выявлены IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов и цитомегаловирусу (ЦМВ). IgM

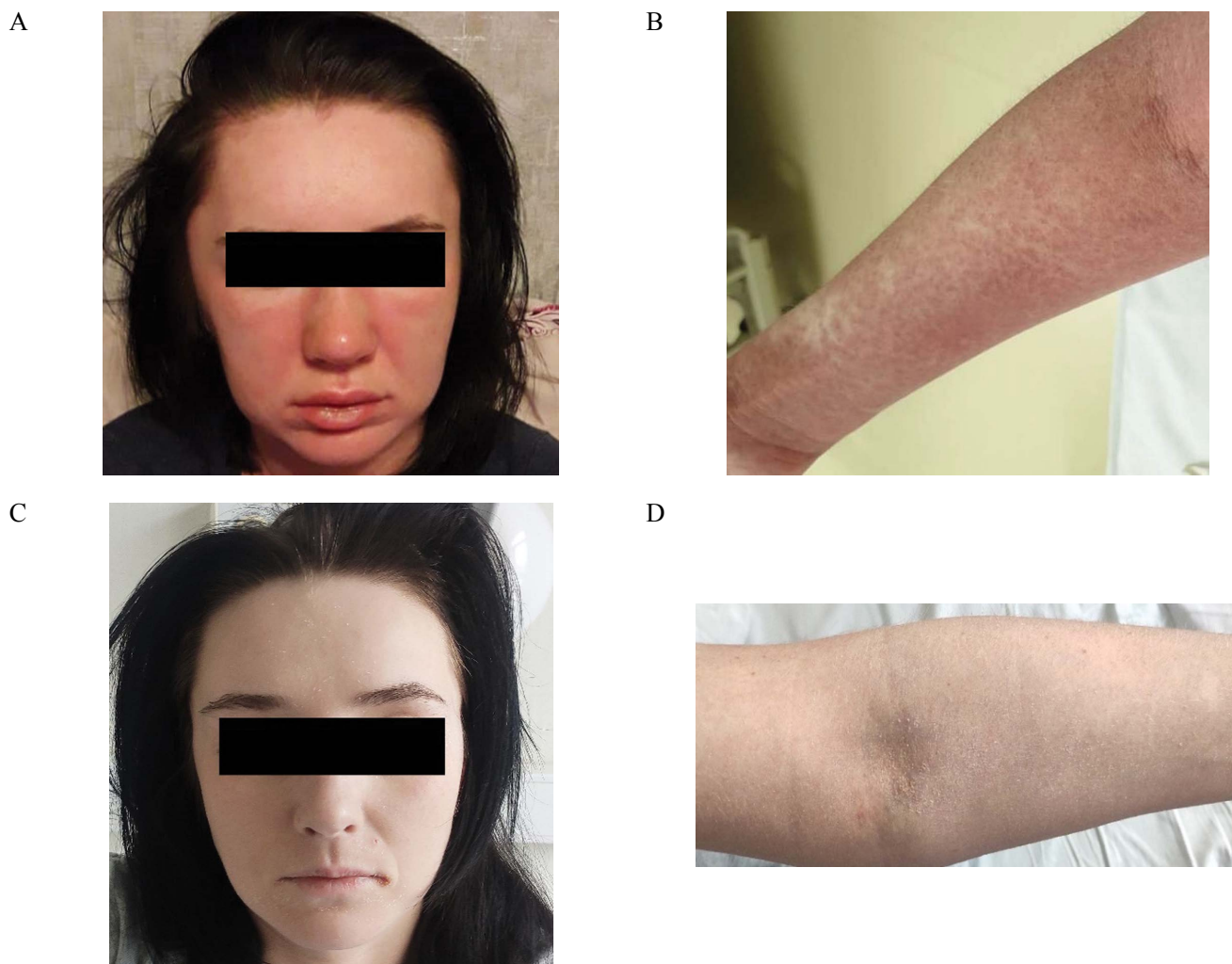


РИС. 2. Кожные высыпания при поступлении (А, В) и через 5 дней после назначения метилпреднизолона в дозе 60 мг в сутки (С, D).

FIG. 2. Skin rashes at admission (A, B) and 5 days after administration of methylprednisolone at a dose of 60 mg per day (C, D).

к этим вирусам и вирусу кори, к бактерии *Borrelia burgdorferi* не обнаружены. Скрининговое обследование на гельминтозы (IgG к *Opisthorchis*, *Trichinella*, *Echinococcus*) и лямблиоз (IgG к *Lambliа intestinalis*, *Giardia Lambliа*) патологии не выявило.

Электрофорез белков патологических градиентов не обнаружил, секреты парапротеина не выявлено. Морфологическое и цитогенетическое исследование трепанобиоптата не выявило первичного поражения костного мозга и перестроек локусов (4q12) (FIP1L1, CHIC2, PDGFA), (5q32) (PDGFRB).

06.11.2020 проведен консилиум, на котором сформулирован клинический диагноз: DIHS/DRESS синдром (наличие всех 7 критериев по RegiSCAR) и скорректировано лечение: доза метилпреднизолона увеличена до 60 мг/сутки (1 мг/кг веса). Через 5 дней отмечена нормализация температуры тела, исчезновение сыпи (рис. 2), уменьшение количества лейкоцитов до $5,9 \times 10^9/\text{л}$ и эозинофилов до 2,7% (абсолютное число – $0,16 \times 10^9/\text{л}$).

Выписана домой с рекомендациями дальнейшего приема метилпреднизолона со снижением дозы в течение 3 месяцев.

В конце ноября развилась герпетическая инфекция слизистых носа и губ. Объективный статус – без особенностей. По данным полимеразной цепной реакции в крови выявлен ВПГ 6-го типа и ЦМВ. В клиническом и биохимическом анализах крови патологических изменений не выявлено (АЛТ 23 Ед/л, АСТ 12 Ед/л). К лечению добавлен валацикловир 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней, продолжено лечение метилпреднизолоном со снижением дозы.

ОБСУЖДЕНИЕ

DRESS синдром является редким, но тяжелым осложнением лекарственной терапии, которое имеет особенности клинического течения, затрудняющие своевременную диагностику.

Представленный клинический пример соответствует всем критериям DIHS/DRESS синдрома:

макуло-папулезная сыпь, лихорадка выше 38°C, наличие увеличенных лимфатических узлов в 2-х областях (шейные и паховые), повышение печеночных трансаминаз и эозинофилия, прием карбамазепина и меропенема в анамнезе. Пациентка получала карбамазепин за 6 недель и антибиотик карбапенемового ряда за 8 дней перед развитием кожной сыпи и лихорадки – первых симптомов DIHS/DRESS синдрома.

Несмотря на наличие всех критериев, диагноз DIHS/DRESS синдрома был поставлен только после обширного обследования, что обусловлено рядом причин: макуло-папулезная сыпь может встречаться при других лекарственных реакциях, а также при инфекционных заболеваниях; изменения в лабораторных анализах и поражения внутренних органов схожи с гематологическими, инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, что требует проведения дифференциального диагноза. Кроме того, следует отметить, что токсидермии в клинической практике регистрируются чаще (3 случая на 1000), чем DIHS/DRESS синдром, что, безусловно, стало причиной для установления данного диагноза на первом этапе.

Особенностью нашего случая является дебют DIHS/DRESS синдрома с шейной лимфаденопатией через 3 недели от начала приема карбамазепина и появление развернутой клинико-лабораторной картины синдрома спустя еще 3 недели на фоне добавления к терапии меропенема. Нам представляется возможным, что именно сочетание этих препаратов обусловило бурное развитие симптомов. В литературе DIHS/DRESS синдром часто ассоциируют с карбамазепином как «причинным» препаратом. В базе данных Medline нам встретилось 3 случая данного осложнения на фоне приема меропенема, во всех случаях зарегистрировано поражение печени, отмечен короткий латентный период от начала применения препарата до появления симптомов [17]. Описаний развития DIHS/DRESS синдрома при сочетанном приеме карбамазепина и меропенема не найдено.

Представляет интерес вопрос о причине появления герпетических высыпаний у нашей пациентки. Предложено множество механизмов для объяснения того, почему вирусная реактивация происходит при DIHS/DRESS синдроме. В острой фазе наблюдается относительно ослабленный иммунитет

с быстрым увеличением иммуносупрессивных Т-регуляторных клеток и сопутствующим снижением уровня иммуноглобулинов и периферических В-клеток [18, 19]. Быстрый рост уровня иммуносупрессивных клеток приводит к снижению функции противовирусных Т-лимфоцитов, способствуя реактивации вируса. Y. Ushigome и соавт. предполагают, что реактивация вируса может быть вызвана иммуносупрессией в результате лечения кортикостероидами [20]. Однако М. Tohyama и соавт. показали, что реактивация ВПГ-6 происходила чаще у пациентов, не получавших стероиды, по сравнению с группами, получавшими высокие дозы стероидов [21].

Прогноз при DIHS/DRESS синдроме определить сложно. Есть сообщения о том, что клинические проявления болезни могут рецидивировать даже через несколько месяцев. Сообщается о развитии аутоиммунных заболеваний после перенесенного DIHS/DRESS синдрома: болезни Грейвса, болезни Хашимото, аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, алопеции, витилиго. У пациентов с предрасполагающей почечной дисфункцией DIHS/DRESS в ряде случаев приводил к прогрессированию почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика DIHS/DRESS синдрома, несмотря на наличие четких критериев, в реальной клинической практике представляет определенные трудности, что обусловлено в первую очередь наличием схожей симптоматики с рядом других заболеваний (гепатитом, системной красной волчанкой, сепсисом, инфекционными и онкогематологическими заболеваниями) и требует дифференциальной диагностики для их исключения.

Своевременная диагностика и лечение DIHS/DRESS синдрома позволяют добиться выздоровления пациентов. Однако, учитывая имеющиеся сообщения об отсроченном развитии аутоиммунных заболеваний после перенесенного DRESS синдрома, вопросы диспансерного наблюдения в отношении этой группы больных требуют дальнейшего изучения.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Yulia V. Iina developed the main concept of the article, wrote the text, approved the final version, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Chavdar S. Pavlov, Tatiana A. Fedorova, Natalya A. Semenenko, Tatiana I. Sotnikova, Serafima Y. Tazina participated in the development of the concept of the article and the preparation of the text. Stepan A. Bolshakov, Nataliia V. Kiseleva, Natalia V. Loschits took an active part in the treatment of the patient, preparation of materials and description of clinical case. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.В. Ильина внесла основной вклад в разработку концепции статьи, подготовила текст и согласна принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Ч.С. Павлов, Т.А. Федорова, Н.А. Семененко, Т.И. Сотникова, С.Я. Тазина участвовали в разработке концепции статьи и подготовке текста. С.А. Большаков, Н.В. Киселева, Н.В. Лошиц принимали активное участие в лечении пациентки, подготовке материалов и описании клинического наблюдения. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

Соблюдение этических норм

Заявление о согласии. Пациентка дала согласие на публикацию представленной выше статьи «DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай» в журнале «Сеченовский вестник».

Compliance with ethical standards

Consent statement. The patient has consented to the submission of this “DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case” to the Sechenov Medical Journal.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019 Jul; 68(3): 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006>. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31000444.
- Wolfson A.R., Zhou L., Li Y., et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb; 7(2): 633–640. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.013>. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30176295.
- Hiransuthikul A., Rattananupong T., Klaewsongkram J., et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergol Int.* 2016 Oct; 65(4): 432–438. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.04.001>. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27134114.
- Cho Y.T., Yang C.W., Chu C.Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 9; 18(6): 1243. <https://doi.org/10.3390/ijms18061243>. PMID: 28598363.
- Merritt H.H., Putnam T.J. Landmark article Sept 17., 1938: Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. By H. Houston Merritt and Tracy J. Putnam. *JAMA.* 1984 Feb 24; 251(8): 1062–1067. <https://doi.org/10.1001/jama.251.8.1062>. PMID: 6363736.
- Suzuki Y., Inagi R., Aono T., et al. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 1998 Sep; 134(9): 1108–1112. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.9.1108>. PMID: 9762023.
- Tohyama M., Yahata Y., Yasukawa M., et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol.* 1998 Sep; 134(9): 1113–1117. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.9.1113>. PMID: 9762024.
- Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B., et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 15; 102(11): 4134–4139. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409500102>. Epub 2005 Mar 2. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Apr 26; 102(17): 6237. PMID: 15743917.
- Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006 Mar; 55(1): 1–8. <https://doi.org/10.2332/allergolint.55.1>. PMID: 17075280.
- Cabañas R., Ramírez E., Sendagorta E., et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2020; 30(4): 229–253. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0480>. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31932268.
- Mizukawa Y., Hirahara K., Kano Y., Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Mar; 80(3): 670–678.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.052>. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30240780.
- Higuchi M., Agatsuma T., Iizima M., et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple organ involvement treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial.* 2005 Oct; 9(5): 412–416. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2005.00320.x>. PMID: 16202017.
- Husain Z., Reddy B.Y., Schwartz R.A. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May; 68(5): 709.e1–9; quiz 718–20. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.032>. PMID: 23602183.
- Scheuerman O., Nofech-Moses Y., Rachmel A., Ashkenazi S. Successful treatment of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome with intravenous immune globulin. *Pediatrics.* 2001 Jan; 107(1): E14. <https://doi.org/10.1542/peds.107.1.e14>. PMID: 11134478.
- Fields K.S., Petersen M.J., Chiao E., Tristani-Firouzi P. Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIg). *J Drugs Dermatol.* 2005 Jul-Aug; 4(4): 510–513. PMID: 16004028.
- Joly P., Janela B., Tetart F., et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol.* 2012 Apr; 148(4): 543–544. <https://doi.org/10.1001/archderm.148.4.dlt120002-c>. PMID: 22508885.
- Sharifzadeh S., Mohammadpour A.H., Tavaneae A., Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Mar; 77(3): 275–289. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03005-9>. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025080.
- Kano Y., Hiraharas K., Sakuma K., Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2006 Aug; 155(2): 301–306. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07238.x>. PMID: 16882166.
- Takahashi R., Kano Y., Yamazaki Y., et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol.* 2009 Jun 15; 182(12): 8071–8079. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804002>. PMID: 19494333.
- Ushigome Y., Kano Y., Ishida T., et al. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May; 68(5): 721–728. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.017>. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23182063.
- Tohyama M., Hashimoto K., Oda F., et al. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Dermatol.* 2020 May; 47(5): 476–482. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15294>. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32162382.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ильина Юлия Валентиновна✉, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-2455-2304>

Федорова Татьяна Алексеевна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-1762-6934>

Тазина Серафима Яковлевна, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0001-5369-987X>

Сотникова Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-4118-4646>

Семененко Наталья Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0002-7884-8955>

Лощиц Наталья Вячеславовна, заведующая терапевтическим отделением № 2 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ».

ORCID: <https://orcid/0000-0002-9481-2346>

Большаков Степан Алексеевич, врач терапевтического отделения № 2 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ».

ORCID: <https://orcid/0000-0002-4556-6740>

Киселева Наталия Владимировна, клинический ординатор кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-1872>

Павлов Чавдар Савов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0001-5031-9798>

Yulia V. Ilina✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-2455-2304>

Tatiana A. Fedorova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-1762-6934>

Serafima Y. Tazina, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0001-5369-987X>

Tatiana I. Sotnikova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-4118-4646>

Natalya A. Semenenko, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0002-7884-8955>

Natalia V. Loshchits, Head of Therapy Department No. 2, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department.

ORCID: <https://orcid/0000-0002-9481-2346>

Stepan A. Bolshakov, doctor at Therapy Department No. 2, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department.

ORCID: <https://orcid/0000-0002-4556-6740>

Nataliia V. Kiseleva, clinical resident, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-1872>

Chavdar S. Pavlov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Therapy Department, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Lifetime imaging of the discrete nanophosphors in biological systems

Artyom O. Zvyagintsev¹, Andrey V. Yudintsev², Alireza Maleki³,
Vladimir A. Vodeneev², Andrei V. Zvyagin^{2,3,✉}

¹ Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics" of Russian Academy of Sciences
59, Leninsky Prospekt, Moscow, 119333, Russia

² Lobachevsky Nizhny Novgorod State University
23, bld. 2, Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603022, Russia

³ Macquarie University
Balaclava Road, North Ryde NSW 2109, Sydney, Australia

Abstract

The aim. Demonstrate a novel modality of laser-scanning multiphoton microscopy suitable for rapid acquisition of images of samples labelled with phosphorescent materials characterised by long emission lifetime measured in microseconds. The reported microscopy represents an advancement over the existing laser-scanning modalities, where the acquisition of images of phosphorescent materials takes unpractically long time.

Materials and methods. The reported method is based on rapid scanning of the focussed excitation beam across a sample while continuously recording the photoluminescent (PL) signal. The resultant images of discrete phosphorescent nanoparticles appeared blurred. The diffraction-limited image was reconstructed by using a deconvolution algorithm, where the PL lifetime was the key input parameter. To test the method, two types of upconversion nanoparticles (UCNP) were synthesised, NaYF₄:Yb³⁺:Er³⁺/NaYF₄ (E-UCNP), β-NaYF₄:Yb³⁺, Tm³⁺/NaYF₄ (T-UCNP) and used to test a possibility of demultiplexing the two types of UCNP *ex vivo* taken up in the mouse liver.

Results. The resultant images of E-UCNP, T-UCNP on the background of the liver were fully reconstructed and exhibited the enhanced signal-to-noise ratio. Besides, the method allowed rapid (at the scale of seconds) acquisition of the UCNP PL lifetime and clear discrimination of the two types of UCNP.

Conclusion. We demonstrated a new approach for rapid PL image acquisition of samples containing PL materials, such as biological specimens labelled with discrete UCNP. Blurred images were shown to be reconstructed at the post-processing stage by applying a deconvolution procedure. This enabled demonstration of multiplexing/demultiplexing using lifetime imaging mode, where the lifetime was engineered by the UCNP synthesis and reconstructed during multiphoton image acquisition using the deconvolution algorithm. The power of this method was demonstrated by the identification of two types of UCNP accumulated in the liver of a laboratory animal. We believe that the demonstrated method can be useful for rapid lifetime imaging where several molecular specific labelling agents are required.

Keywords: biophotonics; lifetime imaging; phosphorous materials; upconversion nanoparticles photoluminescence; multiphoton microscopy

MeSH terms:

INTRAVITAL MICROSCOPY

NANOPARTICLES

MICROSCOPY, CONFOCAL

PHOSPHORUS COMPOUNDS

DIAGNOSTIC USES OF CHEMICALS

For citation: Zvyagintsev A.O., Yudintsev A.V., Maleki A., Vodeneev V.A., Zvyagin A.V. Lifetime imaging of the discrete nanophosphors in biological systems. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 43–54. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.338.06>

CONTACT INFORMATION:

Andrei V. Zvyagin, Dr. of Sci. (Physics and Mathematics), Biomedical Physics Group, Head Faculty of Science and Engineering Macquarie University, Sydney, Australia

Address: Balacava Road, North Ryde NSW 2109, Sydney, Australia

Tel.: +7 (909) 924 91 16

E-mail: andrei.zvyagin@mq.edu.au

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support. The authors wish to acknowledge financial support from the Russian Foundation of Basic Research (RFBR), grant No 20-04-00182.

Received: 26.08.2021

Accepted: 05.10.2021

Published Online: 10.02.2022

Date of publication: 23.06.2022

УДК 616-076:57.086.3

Визуализация дискретных нанофосфоров в биологических системах с учетом времени жизни флуоресценции

А.О. Звягинцев¹, А.В. Юдинцев², А. Макели³, В.А. Воденеев², А.В. Звягин^{2,3,✉}

¹ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук
Ленинский проспект, д. 59, г. Москва, 119333, Россия

² ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (ННГУ)
пр. Гагарина, д. 23, корп. 2, Нижний Новгород, 603022, Россия

³ Университет Маккуори
Балаклавская дорога, Норт-Райд, Новый Южный Уэльс, Сидней, 2109, Австралия

Аннотация

Цель. Продемонстрировать новый метод лазерной сканирующей многофотонной микроскопии, подходящий для быстрого получения изображений образцов, меченных фосфоресцирующими материалами, характеризующихся длительным временем жизни излучения, измеряемым в микросекундах. Представленная микроскопия представляет собой прогресс по сравнению с существующими методами лазерного сканирования, в которых получение изображений фосфоресцирующих материалов занимает непрактично долгое время.

Материал и методы. Описанный метод основан на быстром сканировании сфокусированного луча возбуждения по образцу при непрерывной регистрации фотoluminesцентного (PL) сигнала. Полученные изображения дискретных фосфоресцирующих наночастиц выглядели размытыми. Изображение с дифракционным разрешением было восстановлено с использованием алгоритма деконволюции, где время жизни PL было ключевым входным параметром. Для тестирования метода были синтезированы два типа апконверсионных частиц (UCNP): $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}:\text{Er}^{3+}/\text{NaYF}_4$ (E-UCNP), $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4$ (T-UCNP) и использованы для проверки возможности демультимплексирования двух типов UCNP ex vivo, доставленных в печень лабораторной мыши.

Результаты. Полученные изображения E-UCNP, T-UCNP на фоне печени были полностью реконструированы и показали улучшенное отношение сигнал/шум. Кроме того, метод позволял быстро (в масштабе секунд) получать время жизни PL UCNP и четко различать два типа UCNP.

Заключение. Мы продемонстрировали новый подход для быстрого получения изображений PL-образцов, содержащих флуоресцирующие вещества, например биологических образцов, меченных дискретными UCNP. Было показано, что размытые изображения восстанавливаются на этапе постобработки путем применения процедуры деконволюции. Это позволило продемонстрировать мультимплексирование/демультимплексирование в режиме визуализации времени жизни, где время жизни определялось синтезом UCNP и восстанавливалось во время получения многофотонного изображения с помощью алгоритма деконволюции. Возможности этого метода были продемонстрированы на примере идентификации двух типов UCNP, накопленных в печени лабораторного животного. Мы считаем, что продемонстрированный метод может быть полезен для быстрой прижизненной визуализации, когда требуется несколько молекулярно-специфических меченых агентов.

Ключевые слова: биофотоника; прижизненная визуализация; фосфорсодержащие материалы; фотолюминесценция наночастиц с восходящей конверсией; многофотонная микроскопия

Рубрики MeSH:

ПРИЖИЗНЕННАЯ МИКРОСКОПИЯ

НАНОЧАСТИЦЫ

МИКРОСКОПИЯ КОНФОКАЛЬНАЯ

ФОСФОРА СОЕДИНЕНИЯ

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Для цитирования: Звягинцев А.О., Юдинцев А.В., Малеки А., Воденев В.А., Звягин А.В. Визуализация дискретных нанофосфоров в биологических системах с учетом времени жизни флуоресценции. Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 43–54. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.338.06>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Васильевич Звягин, д-р физ.-мат. наук, группа биомедицинской физики; руководитель факультета науки и техники Университета Маккуори.

Адрес: Балаклавская дорога, Норт-Райд, Новый Южный Уэльс, Сидней, 2109, Австралия.

Тел.: +7 (909) 924 91 16

E-mail: andrei.zvyagin@mq.edu.au

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку Российскому фонду фундаментальных исследований (РФФИ), грант № 20-04-00182

Поступила: 26.08.2021

Принята: 05.10.2021

Дата публикации онлайн: 10.02.2022

Дата печати: 23.06.2022

List of abbreviations

MPM – multi-photon microscopy

PL – photoluminescence

PSF – point spread function

UCNP – upconversion nanoparticle

TCSPC – time-correlated single-photon counting module

Optical imaging assisted by molecular-specific fluorescent labelling is one of the main tools of the life sciences, which is commonly implemented with fluorescent organic dyes [1]. However, many molecular fluorophores are susceptible to their biochemical surroundings, exhibit unwanted properties, such as broad photoluminescent (PL) emission spectra, transient (blinking) and irreversible (photobleaching) light-induced transitions to dark electronic states [2], which limit their applicability [3]. Photostability is critical in many applications, including stimulated emission depletion microscopy [4].

PL nanoparticles typically exhibit excellent photostability [5], narrow and tunable spectra, [6], mild cytotoxicity [7]. Upconversion nanoparticles (UCNPs) represent promising PL nanomaterials, which meet the stringent requirements for ultrahigh-sensitivity optical imaging [8]. The list of merits includes virtually unlimited photostability; unique photochemical structure enables “upconversion” of near-infrared excitation light (975 nm) of the modest intensity (1–100 W/cm²) to the higher energy visible/near-infrared emission (450–850 nm), as shown in Fig. 1A [9]. In addition, the exceptionally long (sub-ms) PL lifetimes of

UCNPs (Fig. 1B) allow the realisation of time-gated detection schemes that can completely suppress the residual back-scattered excitation light [10].

To achieve the maximum PL efficiency of UCNPs [9], the excitation laser beam is focussed and raster-scanned across a specimen acquiring an image pixel-by-pixel, as schematically shown in Fig. 2A. Since the UCNP PL lifetime (τ_{UC}) is exceptionally long measured in sub-milliseconds (Fig. 1B), it takes about 30 min to acquire an image sized 512×512 by dwelling at every pixel for several milliseconds [11]. If the pixel dwell time during the scan is less than τ_{UC} , the PL signal will persist while being recorded and appear stretched along the scan-axis [12]. The demand of the high excitation intensity and exceptionally τ_{UC} precludes *in vivo* imaging.

Later works [12] have demonstrated an approach to solve this problem, where the low excitation power was employed by using a femtosecond laser in a multiphoton imaging modality; and the fast scan speed was determined by the same pixel dwell time as during traditional multiphoton imaging (about 10 μ s). To remove the streaking, C.F. Gainer et al. [12] have proposed to apply a deconvolution procedure to the blurred

images. This approach was refined by D.V. Pominova et al. [13], where the authors reported the evaluation of τ_{UC} . Even though the application of the deconvolution procedure allowed visualising UCNP with a resolution close to the diffraction limit, the proposed method had several shortcomings. The femtosecond laser tuned to 975 nm excited endogenous fluorescence alongside

the excitation of UCNP, and hence the image contrast was compromised. Continuous-mode laser excitation can improve the contrast [14], as well as the use of UCNP of the formula $\beta\text{-NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4$ with the enhanced conversion efficiency (η_{UC}) [15]. These advances have the potential for image multiplexing and demultiplexing through τ_{UC} [16], which can be

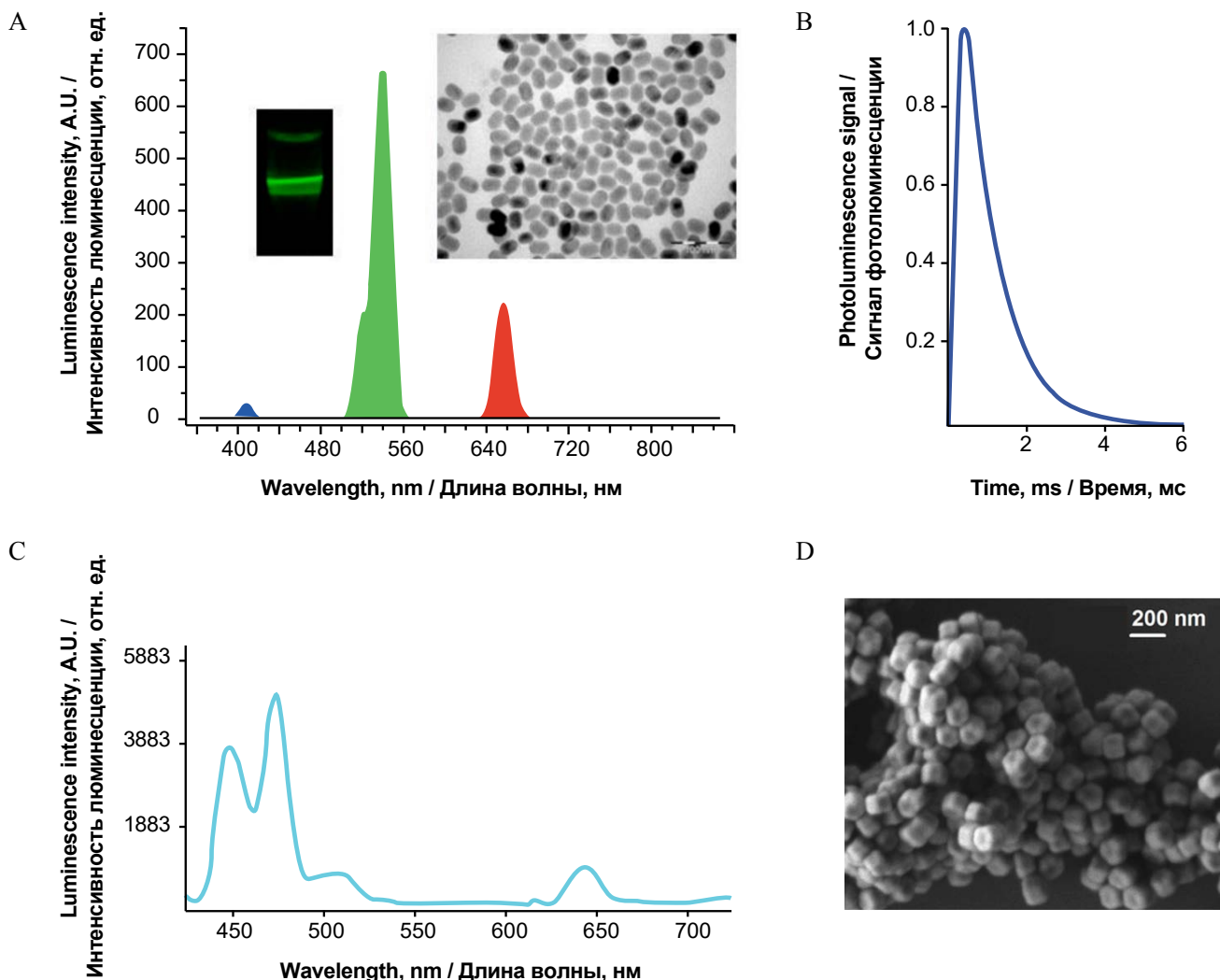


FIG. 1. Fluorescence characteristics and appearance of upconversion nanoparticles.

A. Photoluminescence spectrum and transmission electron microscopy image and photograph of colloidal UCNP structured as $\text{NaYF}_4\text{:Yb:Er}$. The excitation laser at a wavelength of 975 nm was used to acquire the spectrum. An inset shows the photograph, where the laser path was visualised as a green strip, corresponding to the emission wavelengths at 522 nm, 541 nm.

B. A theoretically simulated plot of the PL signal versus time, PL lifetime $\tau_{UC} = 0.8$ ms was used as a parameter.

C. Spectra of the $\beta\text{-NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4$ with 975-nm laser excitation.

D. Scanning electron microscopy images of $\beta\text{-NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4$ T-UCNPs.

РИС. 1. Характеристики флуоресценции и внешний вид апконверсионных наночастиц.

A. Спектр фотолюминесценции, изображение с просвечивающего электронного микроскопа и фотография коллоидных UCNP – $\text{NaYF}_4\text{:Yb:Er}$. Для получения спектра использовался возбуждающий лазер с длиной волны 975 нм. На вставке показана фотография, где путь лазера визуализирован в виде зеленой полосы, соответствующей длинам волн излучения 522 нм, 541 нм.

B. Теоретически смоделированный график зависимости сигнала PL от времени, время жизни PL UC = 0,8 мс.

C. Спектры $\beta\text{-NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4$ при лазерном возбуждении 975 нм.

D. Изображения со сканирующего электронного микроскопа $\beta\text{-NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4$ T-UCNPs.

Note: PL – photoluminescence, UCNP – upconversion nanoparticles.

Примечание: PL – photoluminescence, фотолюминесценция, UCNP – upconversion nanoparticles, апконверсионные частицы.

purpose engineered within a substantial tuning range from 1 to 2000 μ s. The demultiplexing can be realised by the lifetime imaging using laser-scanning microscopy by dwelling over the UCNP-labelled regions for periods required to acquire the time trajectories sufficient to extract τ_{UC} . This method suffers from instrumental complexity and slow acquisition time.

We propose an approach, which relies on rapid raster-scanning of an UCNP-labelled specimen, while its persistent PL signal is continuously acquired from the entire scan area, as it is schematically presented in Fig. 2. The resultant blurred image can be reconstructed by performing an image post-processing procedure based on the image deconvolution with a temporal point-spread function of the single UCNP, where its τ_{UC} represents the key fitting parameter. As a result, the detection sensitivity of the PL signals was not compromised, despite the rapid pixel-by-pixel acquisition rate, and τ_{UC} was determined and

can be used for image multiplexing/demultiplexing [16]. Although this approach has been described in Refs [12] and [13], the multiplexing/demultiplexing capability of this method has not been reported. Our study aimed to demonstrate the ability of the method to visualise two types of UCNPs in animal tissue.

MATERIALS AND METHODS

Synthesis of upconversion nanoparticles

We used two types of UCNPs of the structure $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$:Er and $\text{NaYF}_4:\text{Yb}:\text{Er}@\text{NaYF}_4$, termed E1- and E2-UCNP, respectively. The synthesis of $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$, Er@ NaYF_4 nanoparticles was based on the Ostwald ripening-mediated method with some modification [17]. First, cubic NaYF_4 nanocrystals were prepared by mixing 1 mmol YCl_3 , 6 mL oleic acid and 10 mL of octadecene in a 50-mL flask. The resulting mixture was heated to 150 $^{\circ}\text{C}$ under airflow under constant stirring for 30 min to form a light-yellow

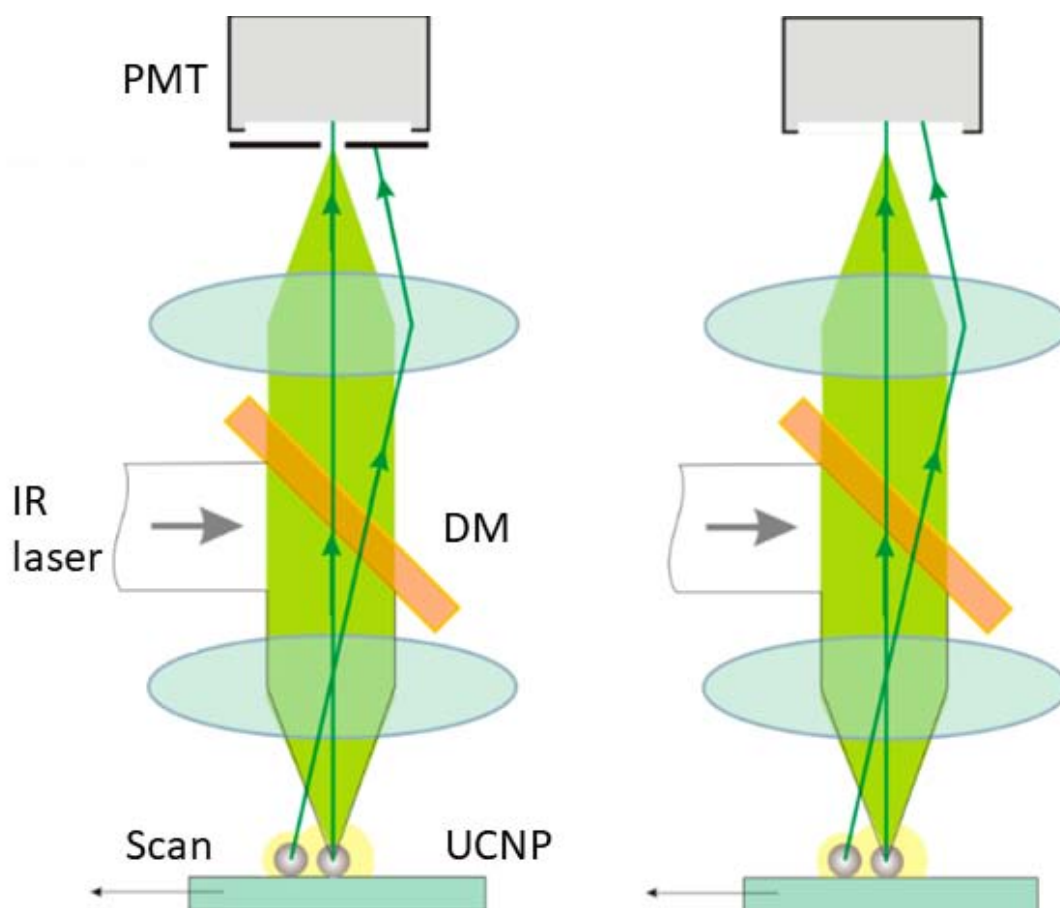


FIG. 2. Schematic diagram of a laser-scanning imaging system.

A near-infrared laser (IR laser) reflected off a dichroic mirror (DM) illuminates a sample containing discrete UCNPs and the sample is horizontally scanned. The emitted photoluminescence is detected by a photomultiplier (PMT).

РИС. 2. Схема системы лазерной сканирующей визуализации.

Луч лазера ближнего инфракрасного диапазона (IR laser), отраженный от дихроичного зеркала (DM), освещает образец, содержащий дискретные UCNPs. Образец сканируется в горизонтальном направлении. Излучаемая фотолюминесценция регистрируется фотоумножителем (PMT).

Note: UCNPs – upconversion nanoparticles.

Примечание: UCNPs – upconversion nanoparticles, апконверсионные частицы.

solution that was cooled down to room temperature. Then 10 mL of methanol solution with 1.6 mmol of NH_4F and 1 mmol of NaOH was added and stirred for 30 min. After heating to remove methanol, the solution was cooled. The solution was heated to 290 °C under argon flow using vigorous stirring for 45 min and cooled to room temperature. NaYF_4 nanoparticles obtained were collected and resuspended in a solution of 5-mL oleic acid, 8-mL octadecene. 0.2 mmol core UCNP in 15-mL cyclohexane were added to a 100-mL flask, mixed with 10-mL oleic acid and 16 mL octadecene. The resultant core-shell $\text{NaYF}_4\text{:Yb, Er@NaYF}_4$ nanoparticles were collected and washed with centrifugation and dispersed in cyclohexane. Note that E1-UCNP is characterised by a much shorter emission lifetime in comparison with that of E2-UCNP.

Another type of UCNP, $\beta\text{-NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4$, here termed T-UCNP, were synthesised using a procedure similar to that described above and reported in detail in [18].

Measurement of conversion coefficient of upconversion nanoparticles

The conversion coefficient of $\text{NaYF}_4\text{:Yb:Er @ NaYF}_4$ (η_{UC}) was evaluated to be about 2%. To improve it, we synthesised core-shell UCNP of the structure $\beta\text{-NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4$ termed T-UCNP, as reported in detail in [17]. The conversion coefficient of T-UCNP was measured to be as high as 11 % (Fig. 3B) and is much greater than ordinary two-photon absorption [13]. The distinct spectral bands of these particles are shown in the Fig. 1C.

The conversion efficiency of UCNP is presented in Fig. 3B [17].

Animal experiments

All experiments with animals were performed using general anaesthesia (Zoletil mixture, 40 mg/kg of the animal's weight and 2% Rometar, 10 μL , 10 mg/kg) using intraperitoneal injection following the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals". The research was approved by the Ethics Committee of N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod from 03.03.2021, protocol № 50. Two mice were housed in a single cage on a 12-h light/dark cycle under normal lighting conditions in transparent polycarbonate cages with an international standard stainless steel grid with ad libitum access to food and water using full-fat extruded feed for laboratory animals "Chara" and filtered ("Aquafor", Russia) water with complete replacement of water in drinking bottles 2 times a week.

Professional autoclavable material REHOFIX MK 2000 (granules from the core part of corn cobs) was used as bedding material, which was replaced every two days during the preparation and conduction of the experiment. Cleaning of the cages (washing the plastic base) was also performed once every two days. The air temperature was maintained within the range of 20–24 °C, with a relative humidity of 50 ± 20 . To administer two types of UCNP in live anaesthetised animals, we used 2 males at 8 weeks of age BALB/c mice weighing 20–25 g to examine the

biodistribution of these particles after a single intravenous injection. The fur around the chest, abdomen and back areas of the animals was shaved to reduce scattering of the PL signal. 100 μL 0.05 % wt. PA-UCNPs/PA colloidal solution (1 mg/kg) of phosphate buffer solutions, pH 7.2 was injected in a lateral tail vein. The detection of the PL was carried out on either the ventral or dorsal sides of the animals. The animals were euthanized 2 h after PA-UCNPs/PA injection by cervical spine dislocation. The liver was extracted and used for the imaging experiments.

RESULTS

Theoretical modelling

To demonstrate the advantages and limitations of the proposed lifetime imaging, we developed a simplified theoretical approach [15].

Consider a one-dimensional case of the laser-scanning PL imaging configuration, as shown in Fig. 2. A PL signal at the photomultiplier $S(t)$ is modelled using the following expression:

$$S(t) \propto \int_{-\infty}^t dt' \Gamma(t') \int_{-\infty}^{\infty} dx G(x - vt') P(x), \quad (1)$$

G represents the intensity distribution of the excitation laser at 975 nm. G depends on the space and time variables, x , t , respectively, which are functionally dependent as $x-vt$, and describe a travelling wave propagating in the positive x -direction with the speed v . $P(x)$ represents the UCNP sample profile. The UCNP PL versus time is described by $\Gamma(t)$ [19], with the time trajectory shown in Fig. 1B. This time trajectory features the PL signal rise and is explained by the complex upconversion energy transfer processes. The second phase of decay is determined primarily by the UCNP PL lifetime τ_{ph} . Assume $\Gamma = e^{\frac{-t}{\tau_{\text{ph}}}}$, and a Gaussian function intensity distribution $(x - vt) = \exp[-(\frac{x-vt}{2w})^2]$, with the beam waist, w equal to the focussed beam diameter.

Consider the sample as a discrete set of UCNP with diameters $\ll w$. A single UCNP is modelled as a delta-function positioned at $x=0$, i.e. $P(x)=\delta(0)$. If τ_{ph} is comparable with the scanning time, i.e. $\tau_{\text{ph}} \sim \tau_s$ the expression (1) is transformed to:

$$S(t) \propto \int_{-\infty}^t dt' \exp\left(\frac{t'-t}{\tau_{\text{ph}}}\right) \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{vt'}{w}\right)^2\right] \propto \frac{e^{\frac{-t}{\tau_{\text{ph}}}}}{2} \left\{ 1 + \text{erf}\left[\frac{v}{\sqrt{2}w} \left(t - \frac{w^2}{v^2 \tau_{\text{ph}}}\right)\right] \right\}, \quad (2)$$

where erf – the error function, where (x, y_i) – T-UCNP coordinates, A_i – the relative amplitude of the signal. Evaluation of the expression (2) leads to the conclusion that this is a convolution of the surface profile of UCNP with the time-decay function of UCNP, i.e. temporary function $\Gamma(t)$. One can think of S as the impulse function, which can be used for deconvolution, where two parameters need to be adjusted for the best results: τ_{ph} and w . PL signal can be acquired by rapidly scanning through the sample, and the surface distribution of UCNP is reconstructed at the

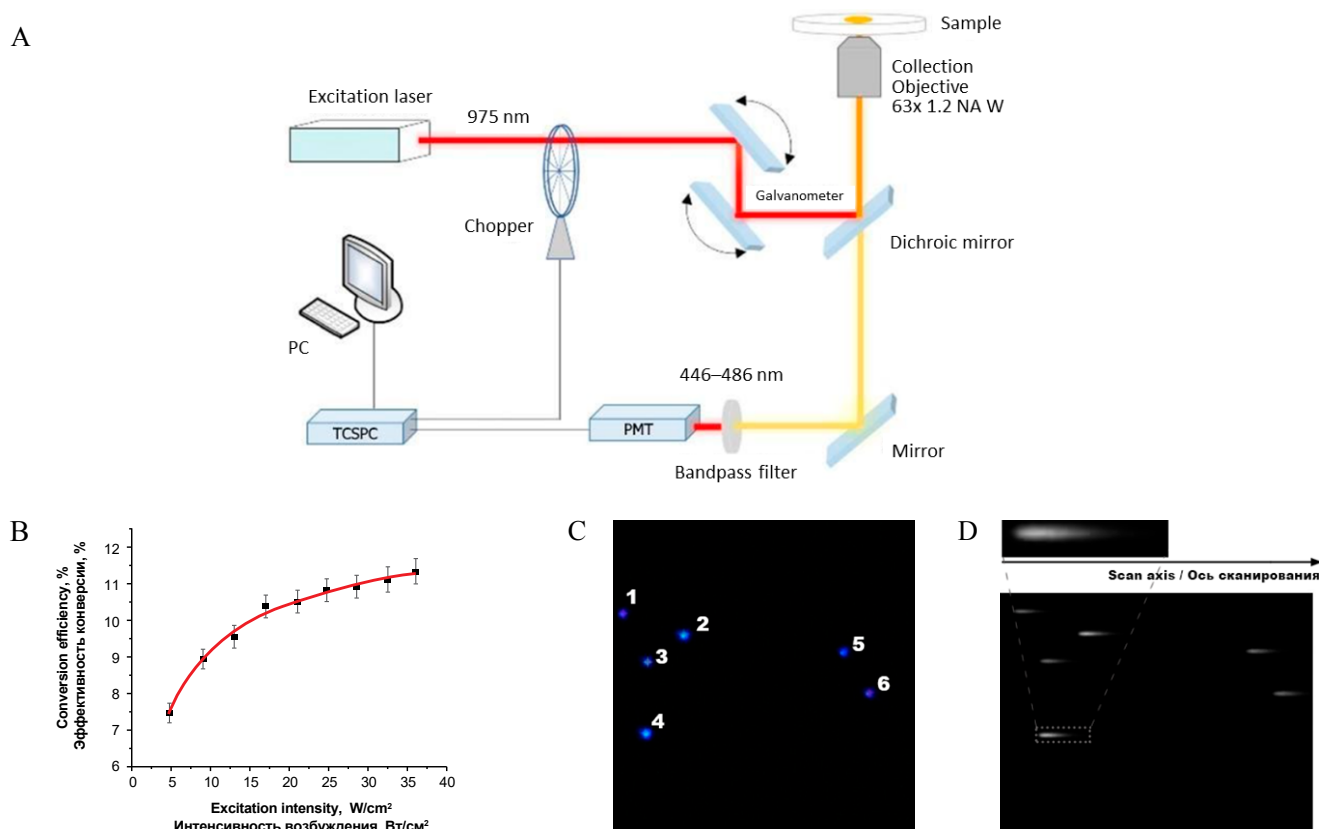


РИС. 3. Установка для получения спектров фотолюминесценции, времени жизни фотолюминесценции и визуализации. Результаты, полученные с помощью этой системы.

A. Схема установки для получения временных траекторий PL-эмиссии UCNPs: $\beta\text{-NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Tm}^{3+}/\text{NaYF}_4$.

B. График интегрального коэффициента конверсии UCNPs в зависимости от интенсивности возбуждения при 975 нм, измеренный с помощью интегрирующей сферы. Насыщение ФЛ было достигнуто при $\sim 20 \text{ Вт см}^{-2}$.

C. Изображение дискретных частиц T-UCNP на покровном стекле, полученное в режиме сканирования по длине волны. Размер изображения $137 \times 137 \text{ мм}$. Цифрами 1–6 обозначены отдельные UCNPs.

D. Изображения T-UCNP, полученные с помощью установки многофотонной микроскопии с лазерным сканированием и временем пребывания пикселя лазерного луча $12,61 \text{ мкс}$.

Note: PL – photoluminescence, UCNPs – upconversion nanoparticle, PMT – photomultiplier, TCSPC – time-correlated single photon counting.

Примечание: PL – photoluminescence, фотолюминесценция, UCNPs – апконверсионная частица, апконверсионная частица, PMT – photomultiplier, фотоумножитель, TCSPC – time correlated single photon counting, счет одиночных фотонов с корреляцией по времени.

post-processing stage. It was straightforward to generalise the 1D-case to 2D-case.

The theoretical modelling of single-particle T-UCNP was carried out using the following formula, where vt is replaced by the time-dependent coordinate x :

$$S(x, y) \propto \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N A_i \exp\left[-\frac{(y-y_i)^2}{2w^2}\right] \exp\left[\frac{x_i-x}{v\tau_{ph}}\right] \{1 + \operatorname{erf}\left[\frac{x-x_i}{\sqrt{2}w}\right]\} + \text{Noise} \quad (3)$$

Where (x_i, y_i) is T-UCNP coordinates, A_i – is the relative amplitude of the signal.

To restore an undistorted T-UCNP image, we used the Lucy–Richardson algorithm. Fig. 4 (right panel) represents an image processed using the Lucy–Richardson algorithm, in which expression (3) was used as the point spread function (PSF) input function under the summation sign.

Deconvolution of discrete upconversion nanoparticles with known τ

The result of the numerical simulation of a 2D PL image of a set of UCNPs randomly distributed in the field of view is shown in Fig. 4A randomly distributed noise was also

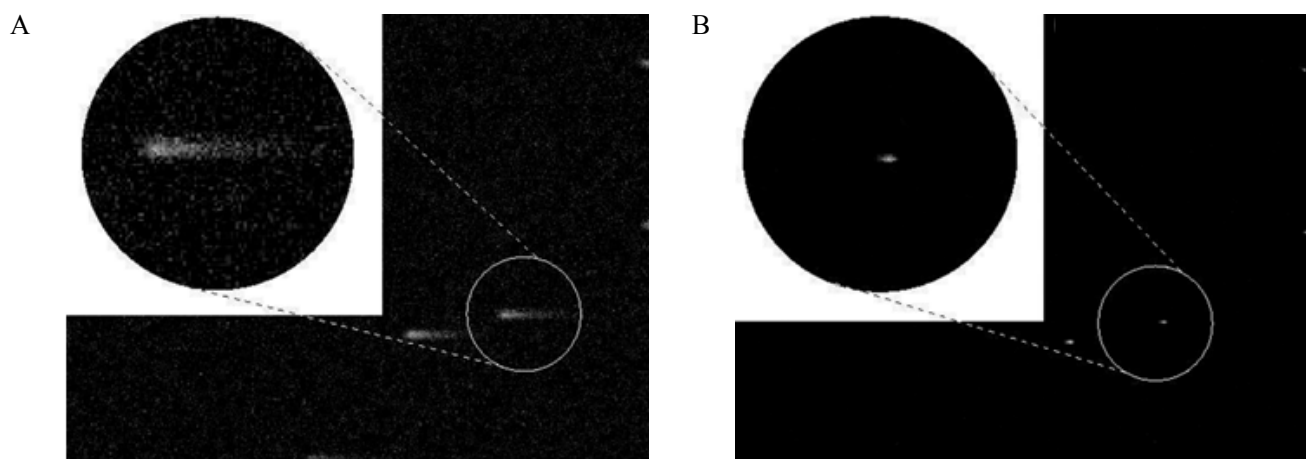


FIG. 4. A 2D photoluminescence image of a set of upconversion nanoparticles simulated numerically.

Insets show zoomed-in images of the areas demarcated by white-colour circles.

A. Original image. B. Reconstructed image.

РИС. 4. Двумерное фотолюминесцентное изображение набора апконверсионных наночастиц, смоделированных численно. Вставки показывают увеличенные изображения областей, выделенных кружками белого цвета.

A. Исходное изображение. B. Реконструированное изображение.

added to test the robustness of the image reconstructions procedure. Note the significant reduction of the original image size. We emphasize a significant improvement of the signal-to-noise ratio evident by visual examination of the salt-and-pepper noise (Fig. 4A). This noise is unobservable in the reconstructed image (Fig. 4B).

Rapid image acquisition was realised by setting the excitation intensity to a value higher than the saturation power density of E2-UCNPs ($>0.1 \text{ Jcm}^{-2}$) easily achievable at the typical settings of the laser-scanning microscope. The focussed laser beam was scanned at a speed of 10 cm/s and dwelled about 10 μs at each pixel. The specimen represented a thin slice of the liver tissue extracted from a mouse 3-h post-injection of E2-UCNPs prepared in phosphate buffer saline. Fig. 5A shows an overlay of the bright-field image of the liver tissue and PL image of E2-UCNPs accumulated in this tissue. Comet-like PL signals from single or clustered UCNPs are readily observable. Fig. 5B presents these signals as a surface plot. The image deconvolution procedure was applied, and the result is presented in Fig. 5C. The blurred PL image was converted into a set of intense narrow discrete peaks of about 1.5- μm in diameter comparable to the diffraction-limited spots. The E2-UCNP PL lifetime was determined to be 0.8 ms in good agreement with the expected value (Fig. 1B).

T-UCNP photoluminescence kinetics measurements

PL lifetime of UCNPs (τ_{ph}) represents an important configuration parameter for the deconvolution procedure. We measured τ_{ph} using an alternative method employing a setup equipped with an optical modulator (chopper) and time-correlated single-photon counting module (TCSPC) by processing images of the sample scan. For

each particle shown in Fig. 3C, PL attenuation curves in the spectral range of 446–486 nm were recorded using the scheme shown in Fig. 3A. The obtained curves were approximated by a dependence of the form

$$f(t) = a_1 e^{-\frac{t}{\tau_1}} + a_2 e^{-\frac{t}{\tau_2}}, \quad (4)$$

with the lifetimes of the exponential components τ , and the amplitudes of the exponential components a .

The parameters τ_m and t_i were calculated to determine the average lifetime of the studied T-UCNP:

τ_m – the average lifetime of the components of a multi-exponential decay weighted by their amplitude coefficients (a_1, a_2 etc.). For a two-exponential decay, τ_m is defined as expression (5):

$$\tau_m = a_1 \tau_1 + a_2 \tau_2; \quad a_1 + a_2 = 1. \quad (5)$$

t_i – the average lifetime of the decreasing components weighted by their integral intensities. The intensity-weighted value of t_i for a two-exponential decay is defined as expression (6):

$$t_i = \frac{a_1 \tau_1^2 + a_2 \tau_2^2}{a_1 \tau_1 + a_2 \tau_2}, \quad (6)$$

The mean lifetime t_i is more sensitive to changes in the slow component of the lifetime, while the mean lifetime τ_m is more sensitive to changes in the fast component.

Then, without changing the position of the sample, the sample was scanned at the scanning speed corresponding to the pixel dwell value of 12.61 μs . The resulting image is shown in Fig. 3D.

The PL signal profile of each particle was extracted for subsequent deconvolution using the view function [expression (6)]:

$$I = A \exp\left(-\frac{t_0 - t}{\tau_1}\right) - B \exp\left(-\frac{t_0 - t}{\tau_2}\right) + C, \quad (7)$$

where I is the intensity of the nanoparticle's PL signal; t_0 and t are the sample scanning time (t_0) is the time

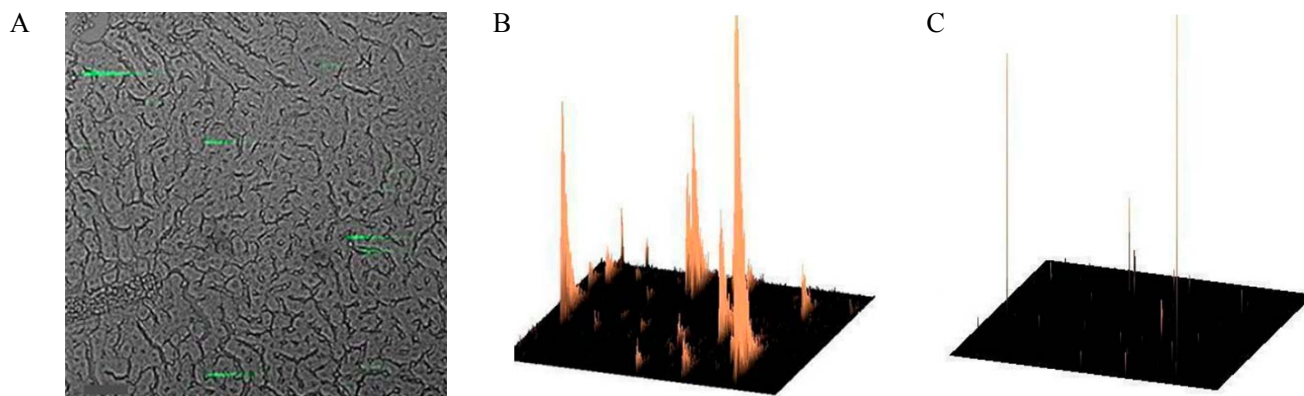


FIG. 5. Deconvolution of the blurred image of upconversion nanoparticles in a mouse liver tissue sample.

A. An overlaid bright-field image of the mouse liver tissue (grey) and PL image of E2-UCNPs (green) deposited in the liver post-intravenous injection. Scale bar, 50 μm .

B. Surface plot of originally acquired and

C. deconvolved PL images of UCNPs in the liver slice, as in (A).

РИС. 5. Деконволюция размытого изображения апконверсионных наночастиц в образце ткани печени мыши.

A. Наложенное ярко-полевое изображение ткани печени мыши (серый) и PL изображение E2-UCNPs (зеленый), осажденных в печени после внутривенной инъекции. Масштаб – 50 мкм.

B. Поверхностный график изначально полученного изображения PL UCNP (A).

C. Поверхностный график изображения PL UCNP (A) после процедуры деконволюции.

Note: PL – photoluminescence, UCNPs – upconversion nanoparticles.

Примечание: PL – photoluminescence, фотолюминесценция, UCNPs – upconversion nanoparticles, апконверсионные частицы.

corresponding to the moment of the beginning of PL signal growth when the scanner passes through the sample area in which the particle is located); since the PL signal profile obtained from the microscope is a dependence of the PL signal on the scanner position (in pixels), to convert the abscissa scale from x (pixels) to t (μs), the initial values of x were multiplied by the scanning time of one pixel (Pixel Dwell); τ_1 – parameter corresponding to the UCNP PL signal decline time; τ_2 – parameter corresponding to the T-UCNP PL signal rise time; A and B – amplitude factors; C – the background signal value (noise level).

1. The value of τ_2 was chosen as the value corresponding to the time during which the PL signal increases by approximately 1/3 of the intensity at the maximum;

2. t_0 was fixed as a value of time corresponding to the moment of the beginning of the growth of the UCNP signal.

τ_{ph} of T-UCNP measured by the multi-photon microscopy (MPM) method, as well as τ_m and t_i values obtained using TCSPC, are shown in Fig. 6.

One can see that the deconvolution method provides an underestimate of τ_{UC} in comparison with the more reliable method based on the chopper/TCSPC module.

Lifetime imaging using multiplexing/demultiplexing from two types of upconversion nanoparticles

To demonstrate the capability of multiplexing/demultiplexing, we carried out lifetime imaging using 2 types of UCNPs embedded in excised animal tissue. As the long

and short emission lifetime UCNPs we selected T- and E1-UCNPs, respectively. A cocktail of UCNPs was administered in a live laboratory animal, and the extracted liver was sliced and examined (see M&M for details). Fig. 7A shows a photograph of a mouse liver containing two types of particles, obtained using a raster scan with a long dwell time in the laser beam per pixel (177 μs). By measuring the PL spectra of each pixel as shown in Fig. 7C by measurements

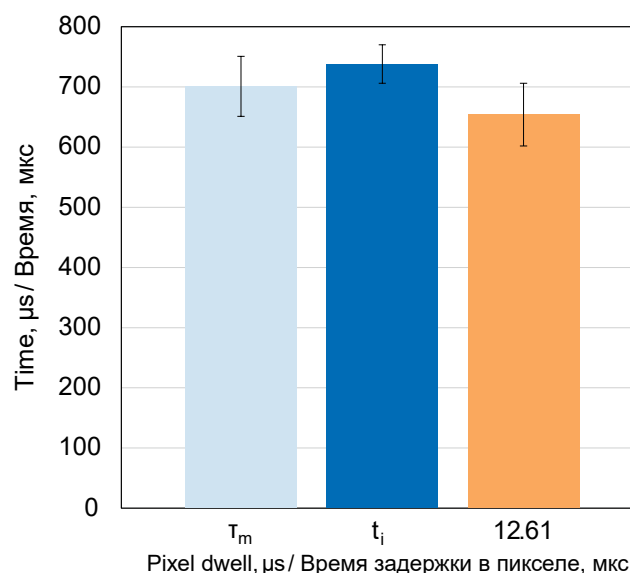


FIG. 6. Comparison of the photoluminescence lifetimes of T-UCNPs in the 446–486 nm range obtained by different methods.

РИС. 6. Сравнение времени жизни фотолюминесценции T-UCNPs в диапазоне 446–486 нм, полученное различными методами.

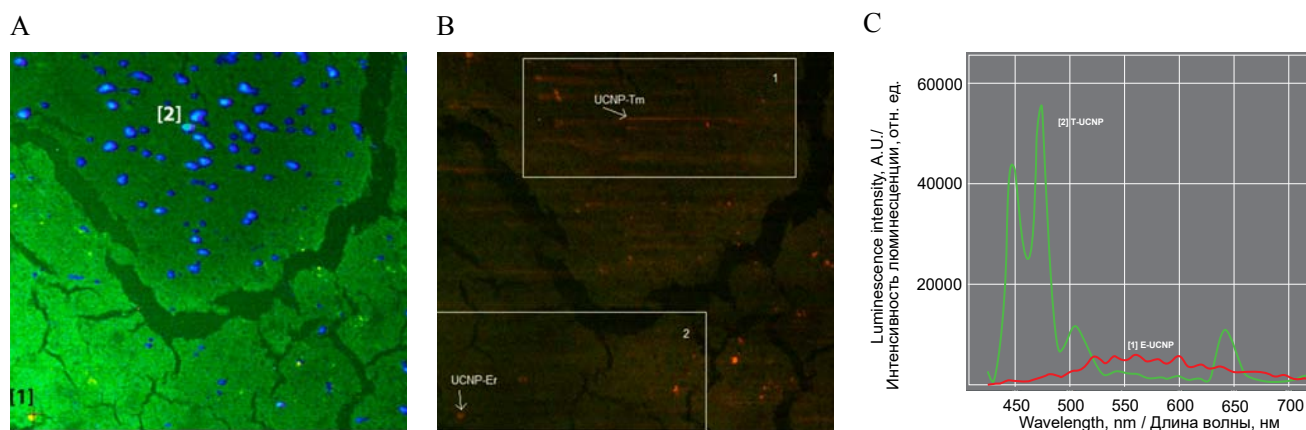


FIG. 7. Experiments with a mouse liver slice containing two types of particles.

A. A multiphoton microscopy image of the mouse liver slice containing T- (blue) and E1- (yellow) UCNPs acquired by raster scanning with the fully open aperture, image size $424 \times 424 \mu\text{m}$, Pixel Dwell: 177 μs .

B. T-UCNP (denoted UCNP-Tm) shows a pronounced streak pattern, whereas E1-UCNP (denoted UCNP-Er) shows almost unobservable streaking.

C. Particle PL spectra taken at points [1] and [2] marked in Fig. 7A. Fast scanned MPM image of the same sample, image size $424 \times 424 \mu\text{m}$, Pixel Dwell: 12.6 μs .

РИС. 7. Эксперименты со срезом печени мыши, содержащим два типа частиц.

A. Мультифотонное микроскопическое изображение среза печени мыши, содержащего T- (синий) и E1- (желтый) UCNPs, полученное методом растрового сканирования с полностью открытой диафрагмой, размер изображения $424 \times 424 \mu\text{м}$, Pixel Dwell: 177 мкс.

B. T-UCNP (обозначено UCNP-Tm) демонстрирует ярко выраженный полосатый рисунок, тогда как E1-UCNP (обозначено UCNP-Er) демонстрирует почти ненаблюдаемое размытие.

C. Спектры PL частиц, снятые в точках (1) и (2), отмеченных на рис. 7A. Быстрое сканирование MPM изображения того же образца, размер изображения $424 \times 424 \mu\text{м}$, Pixel Dwell: 12,6 мкс.

Note: MPM – multi-photon microscopy, PL – photoluminescence, UCNP – upconversion nanoparticle.

Примечание: MPM – multi-photon microscopy, многофотонная микроскопия, PL – photoluminescence, фотолюминесценция, UCNP – upconversion nanoparticle, алконверсионная частица.

at points (1) and (2) of Fig. 7A, we were able to identify T- and E1-UCNPs, since the PL spectrum of the T-UCNP particles was distinguished by pronounced peaks in the 450–508 nm (blue) region, whereas E1-UCNP featured characteristic spectral bands in green and red.

Next, the same sample was scanned using the MPM system (Fig. 7B). In the region where we were able to identify T-UCNP from the previous experiment, we observed a blurring of the point in a line along the scan-axis, which was absent in the region where the short-lived E1-UCNP was located. This was due to the much longer lifetime of T-UCNP compared to E1-UCNP. Thus, it became possible to distinguish, identify particles in the sample by the character of the observed comet-like blurring of the point. Besides, τ_{UC} can be evaluated.

DISCUSSION

We demonstrated a method to rapidly acquire images of discrete photoluminescent nanomaterials by operating a commercial nonlinear optical microscopy in a non-descanned detection mode. The resultant blurred patterns produced by discrete PL nanoparticles such as UCNPs were processed by a deconvolution algorithm to achieve an almost diffraction-limited PSF. Besides, we demonstrated the reconstruction of τ_{ph} . Since it is possible to engineer

τ_{ph} of UCNP, we produced 2 types of UCNP with long and short τ_{ph} to demonstrate multiplexing and demultiplexing to identify both types of UCNPs. This capacity was useful to discriminate different UCNPs in turbid biological tissue [16].

Among the shortcomings of the reported method, the accuracy of determination of τ_{UC} is limited by the signal-to-noise ratio – the method tends to underestimate τ_{ph} , as it was the case shown in Fig. 3D. Secondly, the increased excitation intensity leads to the broadening of PSF of UCNPs and can compromise the resolution. For example, Fig. 7 shows discrete nanoparticles sized several micrometres in diameter. This limitation can be circumvented by using unique types of T-UCNP [20], but this limits the repertoire of available PL nanomaterials. Thirdly, the multiplexing capacity is limited by the image size and laser-scanning rate, which can accommodate the longest τ_{ph} , while the shortest τ_{ph} may remain undetectable. This scenario is demonstrated in Fig. 7B, where E1-UCNP featuring short τ_{ph} showed negligible streaking, while T-UCNP showed the streaking of the length comparable with the image size.

CONCLUSION

In this communication, we demonstrated a new approach for rapid PL (phosphorescence) image acquisition of samples containing PL materials,

such as biological specimens labelled with discrete UCNPs using laser scanning multiphoton microscopy. The comet-like blurred images of discrete UCNPs obtained as a result of the rapid scanning were reconstructed by applying the deconvolution procedure. The contrast of discrete UCNPs images was enhanced, and the UCNPs emission lifetimes were determined. This enabled demonstration of

multiplexing/demultiplexing using lifetime imaging mode, where the UCNPs lifetime was engineered. The power of this method was demonstrated by the identification of 2 types of UCNPs accumulated in the liver of a laboratory animal. We believe that the demonstrated method can be useful for rapid lifetime imaging where several molecular specific labelling agents are required.

AUTHOR CONTRIBUTION

Andrey V. Yudinsev carried out experiments, Artyom O. Zviagintsev and Alireza Maleki implemented image reconstruction algorithms, Vladimir A. Vodenev developed the signal processing and image reconstruction algorithms, Andrei V. Zvyagin conceived the main concept, coordinated the project and took part in writing the manuscript together with Artyom O. Zviagintsev and Alireza Maleki. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary materials associated with this article can be found in the online version at doi: <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.338.06.S>

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Moerner W.E. New directions in single-molecule imaging and analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jul 31; 104 (31): 12596–602. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610081104>. Epub 2007 Jul 30. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Sep 25; 104 (39): 15584. PMID: 17664434.
- Gómez D.E., van Embden J., Jasieniak J., et al. Blinking and surface chemistry of single CdSe nanocrystals. *Small*. 2006 Feb; 2(2): 204–8. <https://doi.org/10.1002/sml.200500204>. PMID: 17193021.
- Altman R.B., Terry D.S., Zhou Z., et al. Cyanine fluorophore derivatives with enhanced photostability. *Nat Methods*. 2011 Nov 13; 9(1): 68–71. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1774>. PMID: 22081126.
- Hell S.W. Far-field optical nanoscopy. *Science*. 2007 May 25; 316 (5828): 1153–8. <https://doi.org/10.1126/science.1137395>. PMID: 17525330.
- Sreenivasan V.K., Zvyagin A.V., Goldys E.M. Luminescent nanoparticles and their applications in the life sciences. *J Phys Condens Matter*. 2013 May 15; 25(19): 194101. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/25/19/194101>. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23611923.
- Edmonds A.M., Sobhan M.A., Sreenivasan V.K., et al. Nano-ruby: a promising fluorescent probe for background-free cellular imaging. *Particle & Particle Systems Characterization*. 2013; 30(6): 506–13. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201200112>.
- Yu S.J., Kang M.W., Chang H.C., et al. Bright fluorescent nanodiamonds: no photobleaching and low cytotoxicity. *J Am Chem Soc*. 2005 Dec 21; 127(50): 17604–5. <https://doi.org/10.1021/ja0567081>. PMID: 16351080.
- Yuan J., Wang G. Lanthanide-based luminescence probes and time-resolved luminescence bioassays. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2006; 25(5): 490–500. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2005.11.013>.
- Nadort A., Sreenivasan V.K., Song Z., et al. Quantitative imaging of single upconversion nanoparticles in biological tissue. *PLoS One*. 2013 May 14; 8(5): e63292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063292>. PMID: 23691012.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Юдинцев провел эксперименты, А.О. Звягинцев и Малеки Алиреза реализовали алгоритмы восстановления изображений, В.А. Воденев разработал алгоритмы обработки сигналов и реконструкции изображений, А.В. Звягин разработал основную концепцию, координировал проект и участвовал в написании рукописи вместе с А.О. Звягинцевым и Малеки Алирезой. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы, прилагаемые к этой статье, можно посмотреть в онлайн-версии по адресу: <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.338.06.S>

- Zhan Q., He S., Qian J., et al. Optimization of optical excitation of upconversion nanoparticles for rapid microscopy and deeper tissue imaging with higher quantum yield. *Theranostics*. 2013. Mar 23; 3(5): 306–16. <https://doi.org/10.7150/thno.6007>. PMID: 23650478.
- Wu S., Han G., Milliron D.J., et al. Non-blinking and photostable upconverted luminescence from single lanthanide-doped nanocrystals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jul 7; 106(27): 10917–21. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904792106>. Epub 2009 Jun 18. PMID: 19541601.
- Gainer C.F., Utzinger U., Romanowski M. Scanning two-photon microscopy with upconverting lanthanide nanoparticles via Richardson-Lucy deconvolution. *J Biomed Opt*. 2012 Jul; 17(7): 076003. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.17.7.076003>. PMID: 22894486.
- Pominova D.V., Ryabova A.V., Grachev P.V., et al. Upconversion microparticles as time-resolved luminescent probes for multiphoton microscopy: desired signal extraction from the streaking effect. *J Biomed Opt*. 2016 Sep 1; 21(9): 96002. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.9.096002>. PMID: 27604561.
- Kostyuk A.B., Guryev E.L., Vorotnov A.D., et al. Real-Time Tracking of Yb³⁺, Tm³⁺ Doped NaYF₄ Nanoparticles in Living Cancer Cells. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(1): 57–63. <http://doi.org/10.17691/stm2018.10.1.07>.
- Kostyuk A.B., Vorotnov A.D., Ivanov A.V., et al. Resolution and contrast enhancement of laser-scanning multiphoton microscopy using thulium-doped upconversion nanoparticles. *Nano Res*. 2019; 12: 2933–40. <https://doi.org/10.1007/s12274-019-2527-0>.
- Fan Y., Wang P., Lu Y., et al. Lifetime-engineered NIR-II nanoparticles unlock multiplexed in vivo imaging. *Nat Nanotechnol*. 2018 Oct; 13(10): 941–6. <https://doi.org/10.1038/s41565-018-0221-0>. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30082923.
- Johnson N.J., Korinek A., Dong C., van Veggel F.C. Self-focusing by Ostwald ripening: a strategy for layer-by-layer epitaxial growth on upconverting nanocrystals. *J Am Chem Soc*. 2012 Jul

- 11; 134(27): 11068–71. <https://doi.org/10.1021/ja302717u>. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22734596.
- 18 *Rocheva V.V., Koroleva A.V., Savelyev A.G., et al.* High-resolution 3D photopolymerization assisted by upconversion nanoparticles for rapid prototyping applications. *Sci Rep.* 2018 Feb 26; 8(1): 3663. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21793-0>. PMID: 29483519.
- 19 *Hehlen M., Kuditcher A., Lenef A., et al.* Nonradiative dynamics of avalanche upconversion in Tm: LiYF₄. *Physical Review B.* 2000; 61(2): 1116. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.61.1116>
- 20 *Zhao J., Jin D., Schartner E.P., et al.* Single-nanocrystal sensitivity achieved by enhanced upconversion luminescence. *Nat Nanotechnol.* 2013 Oct; 8(10): 729–734. <https://doi.org/10.1038/nnano.2013.171>. Epub 2013 Sep 1. PMID: 23995455.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Artyom O. Zviagintsev, student intern, Federal Scientific Research Centre “Crystallography and Photonics” of Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4490-4867>

Andrey V. Yuditsev, Cand. of Sci. (Phys. and Math.), Associate Professor, Lecturer of the Department of Biophysics, Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky Nizhny Novgorod State University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0333-5095>

Alireza Maleki, Postdoctoral Research Fellow, Department of Physics and Astronomy, Macquarie University, Australia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2852-2102>

Vladimir A. Vodenev, Dr. of Sci. (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Biophysics, Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky Nizhny Novgorod State University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3726-5577>

Andrei V. Zvyagin✉, Dr. of Sci. (Phys. and Math.), Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky Nizhny Novgorod State University; Biomedical Physics Group, Head Faculty of Science and Engineering, Macquarie University, Australia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8799-2257>

Звягинцев Артём Олегович, студент-стажер ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4490-4867>

Юдинцев Андрей Владимирович, канд. физ.-мат. наук, доцент, преподаватель кафедры биофизики Института биологии и биомедицины ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0333-5095>

Малеки Алиреза, аспирант-исследователь факультета физики и астрономии Университета Маккуори, Австралия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2852-2102>

Воденев Владимир Анатольевич, д-р биол. наук, доцент, заведующий кафедрой биофизики Института биологии и биомедицины ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3726-5577>

Звягин Андрей Васильевич✉, д-р физ.-мат. наук, Институт биологии и биомедицины ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; группа биомедицинской физики, руководитель факультета науки и техники Университета Маккуори, Австралия.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8799-2257>

✉ Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.55-55>



Исправления к статье «Основные принципы применения описательной статистики в медицинских исследованиях»

Уважаемые читатели!

В статье «Основные принципы применения описательной статистики в медицинских исследованиях» (Буланов Н.М., Суворов А.Ю., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б., Бутнару Д.В., Надинская М.Ю., Заикин А.А.), опубликованной в журнале Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 4–16. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16>, допущена ошибка в переводе на английский язык термина «количественных» в подписи к рисунку 9 на стр. 13.

Вместо:	Следует читать:
В подписи к рисунку	
Graphical representation of the qualitative data	Graphical representation of the quantitative data

Исправления не повлияли на сделанные выводы. Исправления были внесены в онлайн-версию журнала. Приносим извинения за причиненные неудобства.

После внесения исправлений статью следует цитировать: Буланов Н.М., Суворов А.Ю., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б., Бутнару Д.В., Надинская М.Ю., Заикин А.А. Основные принципы применения описательной статистики в медицинских исследованиях. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 4–16. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16>. Erratum in: Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 55–55. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.55-55>

Erratum for the article “Basic principles of descriptive statistics in medical research”

Dear Readers!

In the article “Basic principles of descriptive statistics in medical research” (Bulanov N.M., Suvorov A.Yu., Blyuss O.B., Munblit D.B., Butnaru D.V., Nadinskaia M.Yu., Zaikin A.A.), Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 4–16. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16>, an error was made in the translation into English of the term «количественных» in the caption to Figure 9 on page 13.

Instead of:	Should read:
In the caption to Figure	
Graphical representation of the qualitative data	Graphical representation of the quantitative data

The corrections did not affect the authors' conclusions. Corrections have been made to the online version of the journal. We apologize for any inconvenience caused.

After correction, the article should be cited as: Bulanov N.M., Suvorov A.Yu., Blyuss O.B., Munblit D.B., Butnaru D.V., Nadinskaia M.Yu., Zaikin A.A. Basic principles of descriptive statistics in medical research. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 4–16. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.4-16>. Erratum in: Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 55–55. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.55-55>



Исправления к статье «Радикальное лечение осложненной желчнокаменной болезни у пациентов старческого возраста: описание трех клинических случаев»

Уважаемые читатели!

В статье «Радикальное лечение осложненной желчнокаменной болезни у пациентов старческого возраста: описание трех клинических случаев» (Кустов А.Е., Хрупкин В.И., Горбачева И.В., Воротынцев А.С., Емельянов А.Ю.), опубликованной в журнале Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 76–84. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.249.06>, допущены неточности в переводе на английский язык терминов: «наружное дренирование общего желчного протока по Керу» – в таблице на стр. 79, «формирование гепатикоюноанастомоза на выключенной по Ру петле с сохранением холангиостомы», «холедохоеюноанастомоз на выключенной по Ру петле», «формирование холецисто-холедохо-энтероанастомоза на выключенной по Ру петле» – в таблице на стр. 80 и опечатка в термине «связка» на стр. 82.

Вместо:	Следует читать:
В таблице	
Cholecystectomy, choledocholithotomy, external drainage of the common bile duct by Kehr	Cholecystectomy, choledocholithotomy, T-tube drainage of the common bile duct
laparotomy, choledocholithotomy, formation of hepaticojunoanastomosis on a disabled loop by Ru with preservation of cholangiostomy	laparotomy, choledocholithotomy, Roux-en-Y hepaticojunostomy with preservation of cholangiostomy
Laparotomy, gallbladder resection, suturing of a defect in the wall of the duodenum, choledochotomy, choledochoscopy, choledochoejunostomosis on a disabled loop by Ru	Laparotomy, gallbladder resection, suturing of a defect in the wall of the duodenum, choledochotomy, choledochoscopy, Roux-en-Y hepaticojunostomy
laparotomy, the formation of cholecystcholedocho-enteroanastomosis on a disabled loop by Ru	laparotomy, Roux-en-Y cholecystcholedochoenterostomy
В тексте	
обнаруженный камень дистальнее связи Трейца стал операционной находкой	обнаруженный камень дистальнее связи Трейца стал операционной находкой

Исправления не повлияли на сделанные выводы. Исправления были внесены в онлайн-версию журнала. Приносим извинения за причиненные неудобства.

После внесения исправлений статью следует цитировать: Кустов А.Е., Хрупкин В.И., Горбачева И.В., Воротынцев А.С., Емельянов А.Ю. Радикальное лечение осложненной желчнокаменной болезни у пациентов старческого возраста: описание трех клинических случаев. Сеченовский вестник. 2021; 12(3): 76–84. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.249.06>. Erratum in: Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 56–57. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.56-57>

Erratum for the article “Radical surgery for complicated cholelithiasis in elderly patients: three clinical cases”

Dear Readers!

In the article “Radical surgery for complicated cholelithiasis in elderly patients: three clinical cases” (Kustov A.E., Khrupkin V.I., Gorbacheva I.V., Vorotyntsev A.S., Emelyanov A.Y.), Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 76–84. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.249.06> an inaccuracies were made in the translation into English of the terms “T-tube drainage of the common bile duct” in the Table on page 79, “Roux-en-Y hepaticojunostomy with preservation of cholangiostomy”,

“Roux-en-Y hepaticojejunostomy”, “Roux-en-Y cholecystcholeodochoenterostomy” – in the Table on page 80, and a typo in the Russian-language part of the article on page 82.

Instead of:	Should read:
In the Table	
Cholecystectomy, choledocholithotomy, external drainage of the common bile duct by Kehr	Cholecystectomy, choledocholithotomy, T-tube drainage of the common bile duct
laparotomy, choledocholithotomy, formation of hepaticojunoanastomosis on a disabled loop by Ru with preservation of cholangiostomy	laparotomy, choledocholithotomy, Roux-en-Y hepaticojejunostomy with preservation of cholangiostomy
Laparotomy, gallbladder resection, suturing of a defect in the wall of the duodenum, choledochotomy, choledochoscopy, choledochoejunoanastomosis on a disabled loop by Ru	Laparotomy, gallbladder resection, suturing of a defect in the wall of the duodenum, choledochotomy, choledochoscopy, Roux-en-Y hepaticojejunostomy
laparotomy, the formation of cholecystcholeodocho-enteroanastomosis on a disabled loop by Ru	laparotomy, Roux-en-Y cholecystcholeodochoenterostomy
In the text	
обнаруженный камень дистальнее связи Трейца стал операционной находкой	обнаруженный камень дистальнее связки Трейца стал операционной находкой

The corrections did not affect the authors' conclusions. Corrections have been made to the online version of the journal. We apologize for any inconvenience caused.

After correction, the article should be cited as: Kustov A.E., Khрупkin V.I., Gorbacheva I.V., Vorotyntsev A.S., Emelyanov A.Y. Radical surgery for complicated cholelithiasis in elderly patients: three clinical cases. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(3): 76–84. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.249.06>. Erratum in: Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 56–57. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.56-57>

Исправления к статье «DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай»

Уважаемые читатели!

В статье «DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай» (Ильина Ю.В., Фёдорова Т.А., Тазина С.Я., Сотникова Т.И., Семененко Н.А., Лощиц Н.В., Большаков С.А., Киселева Н.В., Павлов Ч.С.), опубликованной в журнале Сеченовский вестник. Публикация онлайн 20.06.2022. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.407.09>, не указана дополнительная аффилиация ряда авторов.

Вместо:	Следует читать:
В списке авторов	
Ю.В. Ильина ^{1,✉} , Т.А. Фёдорова ¹ , С.Я. Тазина ¹ , Т.И. Сотникова ¹ , Н.А. Семененко ¹ , Н.В. Лощиц ² , С.А. Большаков ² , Н.В. Киселева ¹ , Ч.С. Павлов ¹	Ю.В. Ильина ^{1,✉} , Т.А. Фёдорова ¹ , С.Я. Тазина ¹ , Т.И. Сотникова ^{1,2} , Н.А. Семененко ^{1,2} , Н.В. Лощиц ² , С.А. Большаков ² , Н.В. Киселева ¹ , Ч.С. Павлов ^{1,2}
В информации об авторах	
Сотникова Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID: https://orcid/0000-0003-4118-4646	Сотникова Татьяна Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); врач ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ». ORCID: https://orcid/0000-0003-4118-4646
Семененко Наталья Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID: https://orcid/0000-0002-7884-8955	Семененко Наталья Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); врач ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ». ORCID: https://orcid/0000-0002-7884-8955
Павлов Чавдар Савов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID: https://orcid/0000-0001-5031-9798	Павлов Чавдар Савов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ». ORCID: https://orcid/0000-0001-5031-9798

Также допущена опечатка в написании слова «INFORMATION» на стр. 9.

Вместо:	Следует читать:
В названии раздела статьи	
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS	INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Исправления не повлияли на сделанные выводы. Исправления были внесены в онлайн-версию журнала. Приносим извинения за причиненные неудобства.

После внесения исправлений статью следует цитировать: Ильина Ю.В., Фёдорова Т.А., Тазина С.Я., Сотникова Т.И., Семененко Н.А., Лощиц Н.В., Большаков С.А., Киселева Н.В., Павлов Ч.С. DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай. Сеченовский вестник. Публикация онлайн 20.06.2022. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.407.09>. Erratum in: Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 58–59. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.58-59>

Erratum for the article “DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case”

Dear Readers!

In the article “DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case” (Ilina Y.V., Fedorova T.A., Tazina S.Y., Sotnikova T.I., Semenenko N.A., Loshchits N.V., Bolshakov S.A., Kiseleva N.V., Pavlov Ch.S.), Sechenov Medical Journal. Epub ahead of print 20.06.2022. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.407.09>, an additional affiliation of some authors was inadvertently omitted.

Instead of:	Should read :
Authors	
Yulia V. Ilina ^{1,✉} , Tatiana A. Fedorova ¹ , Serafima Y. Tazina ¹ , Tatiana I. Sotnikova ¹ , Natalya A. Semenenko ¹ , Natalia V. Loshchits ² , Stepan A. Bolshakov ² , Nataliia V. Kiseleva ¹ , Chavdar S. Pavlov ¹	Yulia V. Ilina ^{1,✉} , Tatiana A. Fedorova ¹ , Serafima Y. Tazina ¹ , Tatiana I. Sotnikova ^{1,2} , Natalya A. Semenenko ^{1,2} , Natalia V. Loshchits ² , Stepan A. Bolshakov ² , Nataliia V. Kiseleva ¹ , Chavdar S. Pavlov ^{1,2}
Information about the authors	
Tatiana I. Sotnikova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4118-4646	Tatiana I. Sotnikova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), doctor City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4118-4646
Natalya A. Semenenko, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7884-8955	Natalya A. Semenenko, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), doctor City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7884-8955
Chavdar S. Pavlov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Therapy Department, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5031-9798	Chavdar S. Pavlov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Therapy Department, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), leading researcher City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5031-9798

There is also a misspelling of the word “INFORMATION” on the page 9.

Instead of:	Should read:
In the title of the article section	
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS	INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

The corrections did not affect the authors' conclusions. Corrections have been made to the online version of the journal. We apologize for any inconvenience caused.

After correction, the article should be cited as: Ilina Y.V., Fedorova T.A., Tazina S.Y., Sotnikova T.I., Semenenko N.A., Loshchits N.V., Bolshakov S.A., Kiseleva N.V., Pavlov Ch.S. DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case. Sechenov Medical Journal. Epub ahead of print 20.06.2022. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.407.09>. Erratum in: Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 58–59. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.58-59>

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.60-60>



Отзыв статьи «К вопросу стандартизации аллергенных экстрактов: пути дальнейшего развития»

Для цитирования: Отзыв статьи «К вопросу стандартизации аллергенных экстрактов: пути дальнейшего развития». Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 60–60. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.60-60>

Retraction of the article “Allergenic extracts standardization: prospects for the future”

For citation: Retraction of the article “Allergenic extracts standardization: prospects for the future”. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 60–60. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.60-60>

Ретракция статьи «К вопросу стандартизации аллергенных экстрактов: пути дальнейшего развития» (Боков Д.О., Смирнов В.В.), опубликованной в журнале «Сеченовский вестник» 2013; 4(14): 39–47. https://www.sechenov.ru/upload/iblock/3f9/140206_sechenovskij_vestnik_4_14_2013.pdf оформлена по инициативе редакции в связи с наличием дублирующей публикации «Совершенствование методов стандартизации экстрактов лечебных аллергенов: от PNU до LC-MS» (Боков Д.О., Смирнов В.В.), опубликованной в журнале «Иммунопатология, аллергология, инфектология» 2013; 4: 31–41.

<https://doi.org/10.14427/jipai.2013.4.31>

Согласие авторов на ретракцию получено.

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.61-61>



Отзыв статьи «Деформация Хаглунда. Историческая справка и систематический обзор литературы»

Для цитирования: Отзыв статьи «Деформация Хаглунда. Историческая справка и систематический обзор литературы». Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 61–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.61-61>

Retraction of the article “Haglund syndrome. Historical and systematic review”

For citation: Retraction of the article “Haglund syndrome. Historical and systematic review”. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 61–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.61-61>

Ретракция статьи «Деформация Хаглунда. Историческая справка и систематический обзор литературы» (Кавалерский Г.М., Середа А.П.), опубликованной в журнале «Сеченовский вестник» 2014; 1(15): 30–39. https://www.sechenov.ru/upload/iblock/596/140338_sechenovskij_vestnik_1_15_2014_maket.pdf оформлена по решению редакции в связи с отзывом статьи авторами по причине дублирующей публикации «Синдром Хаглунда: историческая справка и систематический обзор» (Середа А.П., Кавалерский Г.М.), опубликованной в журнале «Травматология и ортопедия России», 2014; 1: 122–132. <https://journal.niito.org/jour/article/view/54>

Согласие авторов на ретракцию получено.

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.62-62>



Отзыв статьи «Особенности клиники и течения псориазического артрита у детей»

Для цитирования: Отзыв статьи «Особенности клиники и течения псориазического артрита у детей». Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 62–62. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.62-62>

Retraction of the article “The clinical features and course of psoriatic arthritis in children”

For citation: Retraction of the article “The clinical features and course of psoriatic arthritis in children”. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 62–62. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.62-62>

Ретракция статьи «Особенности клиники и течения псориазического артрита у детей» (Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Жолобова Е.С., Геппе Н.А.), опубликованной в журнале «Сеченовский вестник» 2014; 2(16): 59–64 https://www.sechenov.ru/upload/iblock/8d6/140703_sechenovskij_vestnik_2_16_2014_maket.pdf оформлена по инициативе редакции в связи с наличием дублирующей публикации «Диагностика, клиника и терапия псориазического артрита у детей» (Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Жолобова Е.С.), опубликованной в журнале «Доктор.Ру», 2012; 9(77): 32–36. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18292410>

Согласие авторов на ретракцию получено.

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.63-63>



Отзыв статьи «Эпидемиология – основная профилактическая дисциплина современной медицины»

Для цитирования: Отзыв статьи «Эпидемиология – основная профилактическая дисциплина современной медицины». Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 63–63. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.63-63>

Retraction of the article “Epidemiology as a prophylactic discipline in contemporary medicine”

For citation: Retraction of the article “Epidemiology as a prophylactic discipline in contemporary medicine”. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 63–63. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.63-63>

Ретракция статьи «Эпидемиология – основная профилактическая дисциплина современной медицины» (Брико Н.И., Покровский В.И., Миндлина А.Я.), опубликованной в журнале «Сеченовский вестник». 2011; 1(3)–2(4): 5–9. https://www.sechenov.ru/upload/iblock/221/sechenovski_1_3_2_4_2011.pdf оформлена по инициативе редакции в связи с наличием дублирующей публикации «Эпидемиология – основная профилактическая дисциплина современной медицины: к 80-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины» (Брико Н.И., Покровский В.И., Миндлина А.Я.), опубликованной в журнале «Медицинский Алфавит». 2011; 13: 5–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17696144>

Согласие авторов на ретракцию получено.

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.64-64>



Отзыв статьи

«Преподавание эпидемиологии в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова: прошлое, настоящее и будущее»

Для цитирования: Отзыв статьи «Преподавание эпидемиологии в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова: прошлое, настоящее и будущее». Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 64–64. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.64-64>

Retraction of the article

“Teaching epidemiology in the I.M. Sechenov First MSMU: the past, the present and the future”

For citation: Retraction of the article “Teaching epidemiology in the I.M. Sechenov First MSMU: the past, the present and the future”. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 64–64. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.64-64>

Ретракция статьи «Преподавание эпидемиологии в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова: прошлое, настоящее и будущее» (Брико Н.И.), опубликованной в журнале «Сеченовский вестник». 2014; 4(18): 68–74.

https://www.sechenov.ru/upload/iblock/fb9/150222_sechenovskij_vestnik_4_18_2014_for_bibliotec.pdf оформлена по инициативе редакции в связи с наличием дублирующих публикаций:

1. «В. И. Покровский и инновационные направления в деятельности кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова» (Брико Н.И.), опубликованной в журнале «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы». 2014; 2: 16–20. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21340781>
2. «130 лет преподавания эпидемиологии в Первом Московском Государственном Медицинском Университете им. И.М. Сеченова» (Брико Н.И.), опубликованной в журнале «Медицинский альманах». 2014; 4(34): 14–19. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22475821>

Согласие автора на ретракцию получено.

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.65-65>



Отзыв статьи
«Вопросы классификации и закономерности
морфогенеза желез стенок полых внутренних
органов»

Для цитирования: Отзыв статьи «Вопросы классификации и закономерности морфогенеза желез стенок полых внутренних органов». 2022; 13(1): 65–65. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.65-65>

Retraction of the article
“The problems of classification and specific features of
morphogenesis of glands located in the walls of hollow
internal organs”

For citation: Retraction of the article “The problems of classification and specific features of morphogenesis of glands located in the walls of hollow internal organs”. Sechenov Medical Journal. 2022; 13(1): 65–65. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.65-65>

Ретракция статьи «Вопросы классификации и закономерности морфогенеза желез стенок полых внутренних органов» (Сапин М.Р., Николенко В.Н., Никитюк Д.Б., Чава С.В.), опубликованной в журнале «Сеченовский вестник» 2012, 4(10): 62–69. https://www.sechenov.ru/upload/iblock/8e0/sechenovskij_vestnik_4_10_2012.pdf оформлена по инициативе редакции в связи с наличием дублирующей публикации «Вопросы классификации и морфогенез малых желез стенок полых внутренних органов» (Сапин М.Р., Николенко В.Н., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т., Чава С.В.), опубликованной в журнале «Журнал анатомии и гистопатологии». 2013. 1(2): 10–17. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19047639>

Согласие авторов на ретракцию получено.



Area with horizontal dashed lines for notes.



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)