

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2017, VOLUME 2, N 3

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатриче-
ский медицинский университет» Минздрава России

Журнал зарегистрирован Управлением Федеральной
службы по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций по Северо-За-
падному федеральному округу,
ПИ № ТУ78-01871 от 17 мая 2016 г.

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

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.
Электронная версия —
<http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>
Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

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

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

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 6,5.
Тираж до 500 экз. Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 112.
Подписано в печать 14.10.2017.

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

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor
д. м. н., профессор А.Г. Васильев Professor A.G. Vasilev, MD, PhD

Зам. гл. редактора Head Editor-in-Chief
д. м. н., профессор Н.Р. Карелина Professor N.R. Karelina, MD, PhD
Технический редактор Technical Editor
М.А. Пахомова M.A. Pahomova

д. м. н., профессор Н.С. Абдукаева N.S. Abdukaeva, PhD
д. п. н., профессор В.А. Аверин V.A. Averin, PhD
Профессор Г. Алиев (США) G. Aliev, MD, PhD, Prof. (USA)
д. м. н., профессор Э.И. Валькович E.I. Valkovich, MD, PhD
д. м. н., профессор Л.А. Данилова L.A. Danilova, MD, PhD
д. м. н., профессор Е.Н. Имянитов E.N. Imianitov, MD, PhD
д. м. н., профессор А.М. Королюк A.M. Koroljuk, MD, PhD
д. м. н., профессор С.А. Лытаев S.A. Lytaev, MD, PhD
д. м. н., профессор Г.Л. Микиртичан G.L. Mikirtichan, MD, PhD
д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия) A.A. Mironov, MD, PhD, Prof. (Italy)
д. м. н., профессор И.Б. Михайлов I.B. Mihailov, MD, PhD
д. м. н., профессор В.И. Николаев V.I. Nikolaev, MD, PhD
д. м. н., профессор С.Н. Прошин S.N. Proshin, MD, PhD
д. б. н. М.Л. Фирсов M.L. Firsov, PhD
к. м. н., доцент Л.П. Чурилов L.P. Churilov, MD, PhD
д. б. н. А.О. Шпаков A.O. Shpakov, PhD

2017, ТОМ 2, № 3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.М. Королюк, А.Г. Васильев, В.Н. Кривохиж
Возможные причины и механизмы возникновения
нежелательных побочных реакций немедленного типа
на генноинженерные туберкулезные аллергены у детей 3

*Д.В. Бреусенко, И.Д. Димов, Е.С. Клименко,
Н.Р. Карелина*
Строение тимуса в раннем периоде постнатального
онтогенеза при воздействии этанолом
и коррекции тималином..... 10

Л.П. Чурилов
Мастер и Воланд: к 120-летию со дня рождения
Александра Леонидовича Чижевского 15

К.А. Шемеровский
Хрономедицинский подход к метаболическому
синдрому 40

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 45

ORIGINAL PAPERS

A.M. Korolyuk, A.G. Vasiliev, V.N. Kryvohizh
Probable Causes and Mechanisms of Immediate Type
Hypersensitivity Objectionable Adverse Reactions towards
Genetically Modified Tuberculosis Allergens in Children 3

*D.V. Breusenko, I.D. Dimov, E.S. Klimenko,
N.R. Karelina*
Structure of thymus during early postnatal
ontogenesis under ethanol influence
and correction with thymulin 10

L.P. Churilov
Master and Woland: In 120th Birthday Anniversary
of Aleksandr Leonidovich Chizhevsky 15

K.A. Shemerovskii
Chronomedical approach to metabolic
syndrome 40

INFORMATION

Rules for authors 45

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА НА ГЕННОИНЖЕНЕРНЫЕ ТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ У ДЕТЕЙ

© Александр Михайлович Королюк, Андрей Глебович Васильев, Валентин Николаевич Кривохиж

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

Контактная информация: Александр Михайлович Королюк — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГББОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: microb3@mail. ru

РЕЗЮМЕ. В статье рассмотрены возможные причины и механизмы развития местных и системных реакций немедленного типа у детей после кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест) и сходным по составу датским рекомбинантным аллергеном С-Тб. Эти препараты содержат белки ESAT6 и CFP10 *Mycobacterium tuberculosis*, полученные генно-инженерной технологией из других бактерий-продуцентов. Диаскинтест (ДСТ) был введен в России в практику превентивной диагностики туберкулеза в 2009 году, а с 2015 года заменил пробу Манту с туберкулином у детей и подростков с 8 до 17 лет. Нежелательные реакции, не предусмотренные инструкцией на ДСТ, развивались в промежутке от 1 до 12 часов после проведения кожной пробы в виде местных, а также системных реакций: повышения температуры тела до 39 °С в течение суток, появления обширного болезненного отека в области предплечья и гиперемии, в отдельных случаях были герпетиформные высыпания на коже. Через 72 часа в месте введения аллергена наблюдался умеренного размера инфильтрат (папула), окруженный большой зоной гиперемии. Наиболее вероятными механизмами развития описанных симптомов гиперчувствительности немедленного типа могут быть анафилактические реакции III типа (иммунокомплексные) и/или антителонезависимые анафилактические реакции на генноинженерный белок ESAT6/CFP10, другие продукты жизнедеятельности химерных бактерий-продуцентов. Для предупреждения возникновения более серьезных реакций рекомендуется наблюдать пациентов не менее 15 минут после проведения кожной пробы с Диаскинтестом и быть готовыми к принятию противоанафилактических мер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез; *Mycobacterium tuberculosis*; туберкулин; проба Манту; аллерген туберкулезный рекомбинантный; Диаскинтест; С-Тб; ESAT6; CFP10; гиперчувствительность немедленного типа; анафилактические и/или анафилактические реакции.

PROBABLE CAUSES AND MECHANISMS OF IMMEDIATE TYPE HYPERSENSITIVITY OBJECTIONABLE ADVERSE REACTIONS TOWARDS GENETICALLY MODIFIED TUBERCULOSIS ALLERGENS IN CHILDREN

© Alexandr M. Korolyuk, Andrey G. Vasiliev, Valentin N. Kryvohizh

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

Contact information: Prof. Alexander M. Korolyuk, M. D, Ph. D, Head Dept. of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: microb3@mail. ru

ABSTRACT. The study describes probable causes and mechanisms of development of local and systemic immediate type reactions in children after skin test with recombinant tuberculosis allergen (ATP, Diaskintest) as well as similar Danish recombinant allergen C-Tb. Both of these preparations consist of *M. tuberculosis* ESAT6 and CFP10 fusion proteins produced by bacteria-producers other than *M. tuberculosis*, Diaskintest (DST) has been introduced into

clinical practice in Russia as a tool for preventive screening for tuberculosis since 2009 and since 2015 it has replaced the original Mantoux test with tuberculin in children and adolescents from 8 to 17. The most common side effects not anticipated by the instruction developed within 1 to 12 h after injection and were represented by local or non-life threatening systemic symptoms: fever up to 39 °C lasting up to 24 h, painful excessive edema with erythema on the forearm, and, sometimes herpetiform blisters on the skin. In 72 h, the papula at the injection site was moderate, but the hyperemia around it was considerable. The most likely reason for this type of response could be the development of Type III hypersensitivity (associated with immune complexes), and/or antibody-independent anaphylactoid response to the ESAT6/CFP10 protein or contaminating bacterial culture components. To prevent possible side effects, we recommend to observe the patients for at least 15 min after the injection of RTA, and to be ready to respond in case of anaphylactic development.

KEYWORDS: tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculin; Mantoux test; recombinant tuberculosis allergen; Diaskintest; ESAT6; CFP10; delayed type hypersensitivity; anaphylaxis; anaphylactoid reaction.

С 1975 г. в нашей стране для массового иммунологического скрининга детей на наличие туберкулезной инфекции использовали внутрикожную пробу Манту (ПМ) с очищенным туберкулином Линниковой PPD-L. Однако начиная с 2009 года было официально разрешено массовое применение отечественного туберкулезного рекомбинантного аллергена Диаскинтест, а после выхода нового приказа Минздрава РФ порядок скрининга на туберкулез был изменен полностью^{1,2}.

В соответствии с этим приказом для определения специфической сенсибилизации к микобактериям туберкулеза (МБТ) среди детей от 12 месяцев до 7 лет рекомендовано проводить пробу Манту (ПМ) с 2 ТЕ (туберкулиновые единицы) PPD-L. Детям и подросткам с 8 до 17 лет включительно следует применять только Диаскинтест (ДСТ).

Диаскинтест основан на применении ESAT-6 и CFP-10 — ранних белковых антигенов возбудителя туберкулеза, которые синтезированы модифицированными бактериями других видов после встраивания в их ДНК соответствующих генов *M. tuberculosis*. Впервые эти протеины начали использовать для иммунологической диагностики туберкулеза в пробирочных тестах IGRA (interferon gamma release assays). При IGRA после добавления ESAT-6 и CFP-10 к образцам венозной крови пациента, определяют либо число сенсибилизированных этими антигенами Т-клеток, либо количество синтезируемого ими интерферона-гамма [9].

В 2006 г. появилось сообщение из Дании о рекомбинантном аллергене С-Tb, содержащем, как и Диаскинтест ESAT-6 и CFP-10 [8]. Однако были и различия. По российской технологии продуцентом ESAT-6 и CFP-10 является модифицированная *Escherichia coli*, а датчане использовали *Lactococcus lactis*. Кроме того, в ДСТ белки ESAT-6 и CFP-10 сшиты в одну большую молекулу, а в С-Tb они остаются отдельными, но

в равном долевым соотношении. Следует заметить, что после серии клинических испытаний датский аллерген, в отличие от российского Диаскинтеста, не получил разрешение на применение в клинической практике.

За последние годы появилось немало публикаций и выступлений, которые неоднозначно оценивают чувствительность, специфичность и иные диагностические аспекты так называемых «инновационных» тестов выявления туберкулеза, активно противопоставляемых их сторонниками «старой» пробе Манту.

Однако целью данного сообщения является обсуждение природы нежелательных побочных реакций ГНТ (гиперчувствительность немедленного типа) после кожных проб с генноинженерными туберкулезными аллергодиагностикумами. В 2016 г. появилась первая публикация о зарегистрированных случаях таких реакций у детей на Диаскинтест [5].

Сигналы рядовых врачей-фтизиатров из противотуберкулезных диспансеров свидетельствовали о том, что они встречаются нередко, но их не принято регистрировать и обсуждать. В РФ официально фиксируют только нежелательные побочные реакции на прививку вакциной БЦЖ, при кожных аллергических пробах такая практика отсутствует.

Данные клинических исследований [1, 6, 7] позволили разработчикам препарата и фтизиатрам, проводившим испытания, утверждать, что новый препарат и основанный на его применении метод значительно превосходит туберкулиновую пробу Манту по меньшей частоте побочных реакций. Согласно рекомендации по применению Диаскинтеста, иногда могут наблюдаться кратковременные признаки общей неспецифической реакции: недомогание, головная боль, повышение температуры тела.

Документы регламентируют также возможность появления усиленной специфической реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на аллерген через 72 часа после кожной пробы: «при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата». Там же отмечено, что «в отличие от реакции ГЗТ (гиперчувствительность замедленного типа), кожные проявления неспе-

¹ О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.09.

² Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951.

цифической аллергии (в основном гиперемия) на препарат, как правило, наблюдаются сразу после постановки пробы и через 48–72 ч. обычно исчезают».

В первом сообщении [5] достаточно подробно охарактеризованы клинические варианты непредвиденных немедленных реакций у детей, зарегистрированных при анализе амбулаторных карт тубдиспансеров во второй половине 2016 г. За прошедший год к ним добавилось еще около 50 таких фактов. На деле их больше, но далеко не все встревоженные родители из-за отдаленности и недостатка денег смогли привезти на консультацию своих детей с необычными реакциями после пробы с Диаскинтестом.

Все дети были направлены на консультацию из районных туберкулезных диспансеров, в анамнезе пациентов отсутствовали указания на аллергические проявления, необычные реакции на пробу Манту ранее также не наблюдались. Симптомов ОРВИ перед тестированием ни у кого не отмечено. Пробы с Диаскинтестом назначались врачами-фтизиатрами туберкулезных диспансеров, их проводили подготовленные медицинские сестры, имеющие соответствующий допуск. Препараты производства ЗАО «Генериум» были с действующими сроками годности, хранились в соответствии с правилами. Результат пробы оценивали через 72 часа, измеряя поперечный размер инфильтрата (папулы).

Нежелательные реакции развивались в промежутке от 1 часа до 12 часов после кожной пробы: быстро повышалась температура тела до 38–39 °С и сохранялась 2–3 дня, появлялся обширный, очень болезненный отек с гиперемией на предплечье, иногда возникали везикулезно-буллезные высыпания. Через 72 часа в месте введения аллергена наблюдали умеренного размера папулу, окруженную большой зоной гиперемии. В случаях одновременной постановки на другой руке пробы Манту, последняя была умеренно положительной, иногда отрицательной. Отеки и обширная зона гиперемии сохранялись от 2 до 5 дней.

Эти факты противоречат выводам трех коллективов специалистов, проводивших клинические испытания препарата. В частности, проведены многоцентровые клинические исследования I, II, III фазы с общим количеством 220 пациентов, в том числе 119 детей [6]. В I и II фазах было установлено «отсутствие гиперергических, необычных, а также побочных системных и местных реакций на аллерген, в дозах 0,1 и 0,2 мкг в 0,1 мл». После III фазы исследования допустили, что «среди лиц с положительной ответной реакцией на пробу с Диаскинтестом вероятность везикулонекротических изменений, лимфангоита, лимфаденита находится в доверительном интервале от 2 до 14% ($p < 0,05$)». Эти феномены были отнесены к гиперергическим вариантам специфической реакции ГЗТ независимо от размера инфильтрата.

Также не содержат никакого упоминания о необычных или побочных реакциях на пробу с Диаскинтестом результаты мультицентрового сплошного широкомасштабного постмаркетингового исследования, проведенного в различных группах детско-подросткового населения в трех регионах России

под патронажем НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [1].

Специалисты Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом 5 лет углубленно наблюдали состояние после пробы с ДСТ у более 2500 взрослых и детей с различной патологией туберкулезной и нетуберкулезной природы. При этом только у одного взрослого пациента была обнаружена выраженная очаговая реакция в виде отека и гиперемии в пораженном туберкулезом грудино-ключичном сочленении, сопровождавшаяся болезненностью и повышением температуры (7). Поэтому вполне оправдано, что после такой обширной проверки в официальных документах не были регламентированы иные неспецифические реакции на Диаскинтест кроме недомогания, головной боли и повышения температуры тела.

Однако теперь невозможно игнорировать факты возникновения у некоторых детей и подростков нежелательных немедленных реакций после Диаскинтеста и очевидную связь между этими событиями. Согласно описанию молекулярных биологов, разработавших препарат, слитый белок ESAT6/CFP10 получен после трансфекции химерной плазмиды pQE30-ESAT6-CFP10 в штамм *E. coli* DLT1270. После выделения рекомбинантный белок лиофилизировали и хранили при 4 °С [2].

Практически чистый генно-инженерный белок ESAT6/CFP10 безусловно способен выявлять классическую реакцию ГЗТ с образованием через 48–72 часа инфильтрата на коже у человека, инфицированного МБТ. Остается другой вопрос: может ли этот диагностический препарат провоцировать нежелательные аллергические реакции по типу ГНТ?

Датчане также провели клинические испытания своего туберкулезного рекомбинантного аллергена С-Тб, сравнивая его с туберкулином PPD-S, принятым и сейчас в Европе и США для пробы Манту [12]. Наиболее частыми местными реакциями в течение первых часов для обеих проб были зуд, эритема, боль и отек в месте инъекции, реже — везикулы, сыпь, воспаление и язвы на коже. После пробы с С-Тб 81% побочных реакций оценили, как легкие, 15% как умеренные и 4% как тяжелые. После кожной пробы с 5 ТЕ туберкулина PPD-S 83% побочных реакций были легкими, 15% — умеренными и 3% — тяжелыми. В отечественной литературе подобных сравнительных данных нет.

Что касается частоты возникновения немедленных побочных реакций после пробы Манту, то имеется некоторая информация по Северной Америке. Так в США за 11 — летний период (1989–2000 гг.) зарегистрировано 24 серьезных «неблагоприятных события» у взрослых пациентов в возрасте от 24 до 53 лет на препарат Tubersol производства Aventis Pasteur (ныне Sanofi Pasteur). Они характеризовались как локальными, так и системными симптомами (ангионевротический отек, крапивница, одышка). Однако из этого числа достоверно вызванными пробой Манту признали только 9 эпизодов. Частота регистрации таких случаев в США за этот период составила 0,08 на 1 млн доз (11).



В Канаде за 12 лет наблюдений (1993–2005 гг.) получены сходные цифры: 1–3 случая немедленных реакций на 1 млн доз препарата Tubersol [14]. Авторы считают эти показатели заниженными.

Вместе с тем надо заметить, что в России традиционно применяется туберкулин в меньшей концентрации, чем на Западе (соответственно 2ТЕ и 5ТЕ). К тому же их туберкулин PPD-S получают только из вирулентного штамма *M. tuberculosis*, а отечественный туберкулин PPD-L — поровну из *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Напомним, наша проба Манту нацелена не только на массовый скрининг инфекции, но и на контроль эффективности поствакцинального иммунитета после иммунизации детей вакциной БЦЖ.

Причины развития местных и системных реакций немедленного типа на рекомбинантные белки ESAT6 и CFP10 в отечественном Диаскинтесте и датском С-Тб пока остаются неясными. На какие компоненты препаратов так остро реагируют некоторые дети и взрослые? Возможно на антигены *M. tuberculosis* независимо от способа их получения, но нельзя исключить, что и на компоненты питательных сред или продукты жизнедеятельности тех бактериальных клеток (*E. coli* или *L. lactis*), с помощью которых получали генно-инженерные протеины. Разработчики технологии Диаскинтеста добились 95–98% степени очистки препаративных количеств генноинженерного белка ESAT6/CFP10 [2]. Однако при переходе от лабораторных серий к масштабированному производству чрезвычайно трудно сохранить такую высокую степень очистки.

Таится ли в природе Диаскинтеста потенциал для более серьезных побочных реакций, чем в описанных выше случаях? Ведь молекулярный вес у линкированных (слитых вместе) белков ESAT6 и CFP10 существенно больше, чем у любой из многих (до 200) гаптенных фракций стандартного туберкулина. Кроме того, концентрация ESAT6 и CFP10 в десятки (если не в сотни) раз выше, чем у таких же природных белков в туберкулине, ведь последние синтезируются непосредственно микобактериями. Если в 1 дозе туберкулина (2ТЕ) для пробы Манту суммарно содержится 0,12 мкг около 20 мелких белков, то в аналогичной дозе Диаскинтеста — 0,2 мкг только чистого крупного монопротеина ESAT6/CFP10.

Ярким доказательством безопасности пробы Манту с туберкулином PPD-L стал печально известный инцидент в октябре 2013 года в Приморском крае, когда по халатности школьного педиатра и в нарушение инструкции медсестра вместо 2ТЕ стандартного туберкулина ввела 45 подросткам внутрикожно раствор сухого очищенного туберкулина в дозе, в 2500 раз превышающей допустимую. После этой процедуры у 32 подростков возникла токсико-аллергическая реакция на туберкулин в виде покраснения в месте инъекции и головной боли. В Москве обследовали 11 школьников, остальных наблюдали во Владивостоке. Вскоре без каких-либо последствий для здоровья все подростки вернулись к занятиям. Вряд ли такой финал был возможен после передозировки рекомбинантного аллергена.

Судить об иммунных и патохимических механизмах местных и системных повреждающих реакций на внутрикожное введение туберкулезных аллергенов можно только гипотетически, ибо конкретные научные сведения по этому вопросу отсутствуют. Если взять за основу иммунозависимую концепцию ГНТ, то описанные выше несколько десятков эпизодов никак не могут быть отнесены к типу I иммунологической гиперчувствительности по классификации Coombs и Gell [10]. Как известно, эффекторами данного варианта ГНТ служат специфические IgE-антитела вместе с тучными клетками и базофилами. При постановке кожных проб с туберкулезными аллергенами реакции такого типа встречались бы гораздо чаще, к тому же у пациентов в анамнезе должна четко прослеживаться аллергическая предрасположенность к атопии. Для выработки специфических IgE-антител микобактериальные белки и другие компоненты Диаскинтеста врятно, слишком маловесны.

В этом свете представляются малоубедительными объяснения причины смерти 6-летней девочки в Смоленском противотуберкулезном клиническом диспансере в декабре 2015. Первоначально СМИ ошибочно сообщили, что причиной смерти стала постановка пробы Манту, а не Диаскинтест. Это побудило предприятие НИИ вакцин и сывороток экстренно командировать своих представителей из Петербурга к месту трагедии. Однако московские фтизиатры прибыли раньше и специалисты СПбНИИВС контакта с родителями девочки и врачами диспансера не имели. В подробной справке, составленной местными специалистами и экспертами, указано, что ребенок потерял сознание и у него остановилось сердце прямо во время введения Диаскинтеста. Однако по свежим следам события, журналисты писали о смерти девочки на руках родителей после постановки пробы.

Согласно тексту «Справки по результатам проверки ОГБУЗ «Смоленский противотуберкулезный клинический диспансер» по факту смерти ребенка ФИО от 29.12.2015 «Причиной смерти (ФИО ребенка) послужила Мгновенная смерть. Диагноз «Мгновенная смерть» выставлен после полного посмертного исследования, не выявившего наличия нозологических единиц, которые могли бы самостоятельно явиться причиной смерти, и исключения анафилактической реакции и возможных побочных реакций на введение препарата Диаскинтест». Далее следует: «Пусковым фактором для развития Мгновенной смерти у ребенка ... могла явиться психоэмоциональная реакция на инъекцию, склеротические послеоперационные изменения в миокарде и проекции проводящей системы сердца» (Цит. по тексту Справки). Почему-то в справке отсутствовало заключение эксперта с данными исследования трупа девочки.

Некоторое сомнение вызывает ссылка на психоэмоциональную реакцию, так как эта девочка за несколько лет до этого без каких-либо тяжелых последствий перенесла операцию на сердце с соответствующими реабилитационными процедурами после неё, а также не раз получала прививки

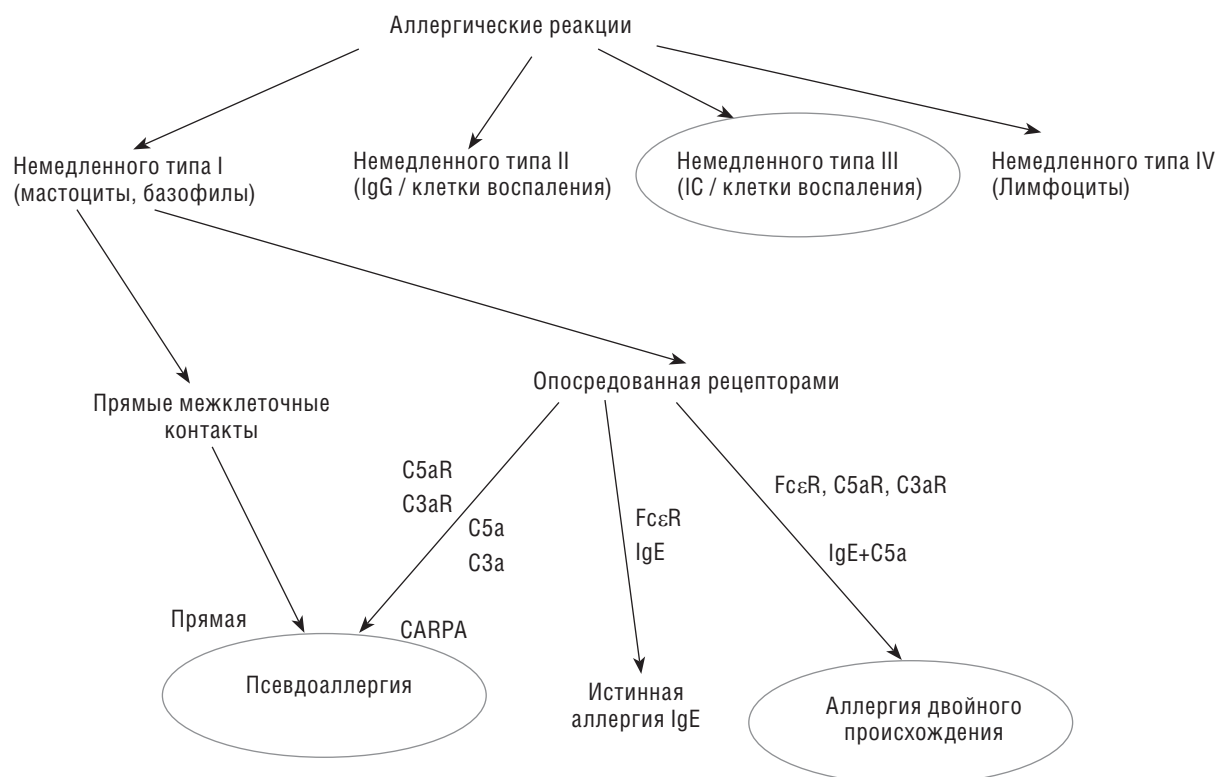


Рис. 1. Схема возможных реакций ГНТ (выделены овалом)

и другие инъекции. В том числе ей неоднократно без всяких проблем ставили пробу Манту.

Однако остается сомнение в корректности лабораторных аргументов о непричастности аллергической пробы с ДСТ к случившемуся. Приведем дословно весь п. 3 справки: «Анализ представленной документации и дополнительные исследования свидетельствуют об отсутствии у ребенка анафилактического шока: у ребенка отсутствовали аллергия и аллергические заболевания, что подтверждено лабораторным исследованием крови ребенка в первые 5 часов после смерти (уровень общего IgE 14,7 U/ml при норме 0,00–100,0 U/ml, эозинофилы 3% при норме 3–4%, триптаза 2,65 мкг/л при норме 11,0 мкг/л)». Эти аргументы не выдерживают серьезной критики, ибо давно известно, что механизмов анафилактических реакций больше, чем только обусловленные атопическими антителами класса IgE.

В наших случаях более вероятной представляется причастность третьего типа ГНТ (иммунокомплексного по известной классификации Джелла и Кумбса), при котором аллергенами могут быть сравнительно небольшие растворимые белки, а эффекторами служат антитела к микобактериальным антигенам, уже преобладающие к моменту внутрикожной пробы (10). Эти антитела, преимущественно подклассов IgG1, IgG2 и IgG3, а также класса IgM, образуют с введенными в кожу веществами иммунные комплексы, которые активируют систему комплемента. Либерация анафилатоксинов C3a, C3b и C5a ведет к повышению проницаемости сосудов,

распаду нейтрофилов и воспалительному повреждению окружающих тканей. Клиницисты подчеркивают, что анафилактические реакции этого типа иногда могут развиваться стремительно, больной сразу теряет сознание, артериальное давление не определяется, дыхание в легких не выслушивается. Протившоковая терапия при этом неэффективна [4, 13].

Также весьма вероятно развитие анафилактоидных (аллергоидных) реакций, которые клинически очень сходны с анафилактическими, но в них отсутствует иммунологическая стадия. В таком случае высвобождение анафилатоксинов C3a, C3b, C5a или биологически активных аминов (гистамина, ацетилхолина, брадикинина и других) в месте инъекции происходит в результате прямого воздействия на клетки различных веществ, без участия специфических антител. При этом прямыми либераторами медиаторов воспаления могут быть компоненты бактериальных клеток, их генноинженерные продукты, следовые количества среды культивирования. Нередко природа таких реакций имеет смешанный характер, когда к их возникновению причастны одновременно различные механизмы и факторы (рис 1).

По существу, все варианты гиперчувствительности являются попыткой защиты организма от чужеродных агентов, однако избыточный ответ приводит к повреждению его клеток, органов и систем.

Независимо от того, к какой категории местные или системные немедленные реакции относятся, степень их тяжести определяется выраженностью и скоростью развития гемоди-

намических нарушений и воспаления. Чем быстрее они проявляются, тем выше тяжесть — вплоть до анафилактического шока. Поэтому наблюдение за пациентом в течение некоторого времени после инъекции никогда не будет лишним.

Очевидно, что аллерген туберкулезный рекомбинантный Диаскинтест способен вызывать у части детей непредвиденные побочные местные и системные реакции ГНТ. Возможными механизмами манифестных проявлений индивидуальной непереносимости могут быть анафилактические и/или анафилактоидные реакции, вызванные генноинженерными белками, компонентами бактериального синтеза или среды культивирования. Зарегистрированные у детей около 50 случаев таких реакций не представляли большой опасности для жизни, наиболее яркими их проявлениями были обширный болезненный отек на руке, лихорадка, пузырьковые герпетическо-формные высыпания на коже. С целью профилактики развития более опасных побочных реакций целесообразно наблюдать пациентов не менее 15 минут после проведения проб и быть готовыми к борьбе с анафилаксией.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Курилла А.А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. В кн.: М.А. Пальцев Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. 2 изд. М.: Шико; 2011: 134–151.
- Киселев В.И., Пальцев М.А., Перельман М.И., Барановский П.М. Научное обоснование и создание аллергена туберкулезного рекомбинантного CFP10 — ESAT6 (препарат «Диаскинтест®»). В кн.: М.А. Пальцев Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. 2 изд. М.: Шико; 2011: 73–87.
- Кисличкин Н.Н., Ленхерр-Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10. Инфекционные болезни. 2016; Т. 14 (1): 48–54.
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Клинические рекомендации. Аллергология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Кривохиж В.Н., Королюк А.М. Риск развития у детей непредвиденных побочных реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный. Детские инфекции. 2016; Т. 15 (1): 55–59.
- Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Слогодкая Л.В., Ерохин В.В., Овсянкина Е.С., Яблонский П.К., Губкина М.Ф., Левашев Ю.Н., Мушкин А.Ю., Елькин А.В., Виноградова Т.И. Клинические исследования по применению кожной пробы с препаратом «Диаскинтест®». В кн.: М.А. Пальцев Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. 2 изд. М.: Шико; 2011: 125–133.
- Слогодкая Л.В., Кочетков Я. А, Овсянкина Е.С., Филиппов А.В., Сенчихина О.Ю., Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Возможности применения «Диаскинтеста®» при туберкулезе у детей и взрослых. В кн.: М.А. Пальцев Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. 2 изд. М.: Шико; 2011:152–180.
- Aggerbeck H, Madsen S.M. Safety of ESAT-6. *Tuberculosis*. 2006; 86: 363–373.
- Centers for disease control and prevention: updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection. *Morbidity and mortality weekly report (MMWR)*. 2010; 59 (5):1–25.
- Coombs R., Gell P. The classification of allergic reactions underlying diseases. In: *Clinical Aspects of Immunology*. P.G. H. Gell, R.R. A. Coombs (Eds.). Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1963: 217–237.
- Froeschle J.E., Frederick L.R., Bloh A.M. Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; V. 34 (Issue 1): e12 — e13.
- Hoff S.T., Peter J.G., Theron G., Pascoe M., Tingskov P.N., Aggerbeck H., Kolbus D., Ruhwald M., Andersen P., Dheda K. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1 — specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *European Respiratory Journal (ERJ) Express*. Published on December 17, 2015 as doi: 10.1183/13993003.01464–2015.
- Manual Allergy and Immunology (3 ed.). Ed. Lawlor. G. Jr., Fisher T., Adelman D. Little. Boston/New York/Toronto/London: Brown and Company; 1995.
- Youssef E., Wooltorton E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. *CMAJ (Canadian Medical Association Journal)* July 5, 2005 vol. 173 no. 1 doi: 10.1503/cmaj. 050710.

REFERENCES

- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokol'skaya E. A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M. Mart'yanov V. A., Kurilla A.A. Novye vozmozhnosti skringinga i diagnostiki razlichnykh proyavleniy tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov v Rossii [New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculosis infection among children and adolescents in Russia]. In: M.A. Pal'tsev red. Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest® — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. 2 izd. M.: Shiko; 2011: 134–151 (in Russian).
- Kiselev V.I., Pal'tsev M. A., Perel'man M. I., Baranovskiy P.M. Nauchnoe obosnovanie i sozдание allergena tuberkulezno re-kombinantnogo CFP10 — ESAT6 (preparat Diaskintest®) [Scientific rationale and creation of recombinant allergen tuberculosis CFP10 — ESAT6 (Diaskintest® drug)]. In: M.A. Pal'tsev red. Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest® — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. 2 izd. M.: Shiko; 2011: 73–87 (in Russian).
- Kislichkin N.N., Lenkherr-Il'ina T. V., Krasil'nikov I.V. Diagnostika tuberkuleza. Tuberkulin i gruppa preparatov na osnove belkov ESAT-6/CFP-10. [Diagnostics of tuberculosis. Tuberculin and a group of drugs based on proteins ESAT-6/CFP-10]. *Infektsionnye bolezni*, 2016. T. 14 (1): 48–54 (in Russian).
- Khaitov R.M. red., Il'ina N.I. Klinicheskie rekomendatsii. Allergologiya. [Clinical recommendations. Allergology]. M.: GEOTAR-Media; 2006 (in Russian).



5. Krivokhizh V.N., Korolyuk A.M. Risk razvitiya u detey nepredvidennykh pobochnykh reaktsiy na allergen tuberkuleznyy rekombinantnyy. [Risk of unexpected adverse effects resulting from the use of a skin test with recombinant tuberculosis allergen among children]. *Detskie infektsii*, 2016; T. 15 (1): 55–59. (in Russian).
6. Litvinov V.I., Sel'tsovskiy P. P., Slogotskaya L.V., Erokhin V.V., Ovsyankina E.S., Yablonskiy P.K., Gubkina M.F., Levashev Yu.N., Mushkin A.Yu., El'kin A. V., Vinogradova T.I. Klinicheskie issledovaniya po primeneniyu kozhnoy proby s preparatom Diaskintest®. [Clinical studies on the use of skin testing with the drug Diaskintest®]. In: M.A. Pal'tsev red. *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest® — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii*. 2 izd. M.: Shiko; 2011: 125–133 (in Russian).
7. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya. A., Ovsyankina E.S., Filippov A.V., Senchikhina O.Yu., Sel'tsovskiy P. P., Litvinov V.I. Vozmozhnosti primeneniya Diaskintesta® pri tuberkuleze u detey i vzroslykh. [The opportunities of using Diaskintest® among children and adults with tuberculosis]. In: M.A. Pal'tsev red. *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest® — novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii*. 2 izd. M.: Shiko; 2011: 152–180. (in Russian).
8. Aggerbeck H, Madsen S.M. Safety of ESAT-6. *Tuberculosis*. 2006; 86: 363–373.
9. Centers for disease control and prevention: updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR (Morbidity and mortality weekly report)*. 2010; 59 (5):1–25.
10. Coombs R., Gell P. The classification of allergic reactions underlying diseases. In: P.G. H. Gell, R.R. A. Coombs (Eds.) *Clinical Aspects of Immunology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963, p. 217–237.
11. Froeschle J.E., Frederick L.R., Bloh A.M. Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing. *Clinical Infectious Diseases* Volume 2002, 34, Issue 1 Pp. e12–e13.
12. Hoff S.T., Peter J.G., Theron G., Pascoe M., Tingskov P.N., Aggerbeck H., Kolbus D., Ruhwald M., Andersen P., Dheda K. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1 — specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. *European Respiratory Journal (ERJ) Express*. Published on December 17, 2015 as doi: 10.1183/13993003.01464–2015.
13. *Manual Allergy and Immunology* (3 ed.). Ed. Lawlor. G. Jr., Fisher T., Adelman D. Little. Boston/New York/Toronto/London: Brown and Company; 1995.
14. Youssef E., Wooltorton E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. *CMAJ (Canadian Medical Association Journal)* July 5, 2005 vol. 173 no. 1. doi: 10.1503/cmaj.050710.

СТРОЕНИЕ ТИМУСА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛОМ И КОРРЕКЦИИ ТИМАЛИНОМ

© Дмитрий Витальевич Бреусенко, Иван Добромирович Димов, Екатерина Сергеевна Клименко, Наталья Рафаиловна Карелина

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

Контактная информация: Екатерина Сергеевна Клименко — студентка ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: bymalvina@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Изучены и приведены последние научные данные по вопросам развития тимуса и его изменений в следствие воздействия этанола и коррекции тималином в ранний постнатальный период. Экспериментальные данные были взяты через одинаковые промежутки времени. Полученные данные существенно расширяют и дополняют имеющиеся представления о строении тимуса крыс, развивавшихся в условиях нормы и после пренатальной и постнатальной этаноловой интоксикации, а также при иммунокоррекции тималином. Они показывают, что коррекция тималином в условиях пренатального и постнатального воздействия этанола оказывает положительное влияние, и морфологические параметры тимуса близятся к норме. Степень выраженности этого эффекта зависит от длительности применения тималина. В данной статье впервые отражается динамика изменений морфометрических параметров тимуса, а также темпы прироста каждого из них. Эти данные доказывают иммуномодулирующее влияние тималина при одновременном воздействии этанола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тимус; иммунная система; морфология; онтогенез; этанол; тималин.

STRUCTURE OF THYMUS DURING EARLY POSTNATAL ONTOGENESIS UNDER ETHANOL INFLUENCE AND CORRECTION WITH THYMULIN

© Dmitriy V. Breusenko, Ivan D. Dimov, Ekaterina S. Klimenko, Natalya R. Karelina

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint Petersburg, Litovskaya st. 2

Contact information: Ekaterina S. Klimenko — Graduate Student Department of Human Anatomy St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: bymalvina@gmail.com

ABSTRACT. The latest scientific data on the development of the thymus and changes due to the effects of ethanol and correction by thymalin in the early postnatal period were studied and presented. The experimental data took at the same intervals. The obtained data significantly expand and supplement the available ideas on the structure of the thymus of rats developed under normal conditions and after prenatal and postnatal ethanol intoxication, as well as with immunoregulation with thymalin. They show that correction with thymalin in prenatal and postnatal ethanol influence has a positive effect, and the morphological parameters of the thymus are approaching the norm. The degree of expression of this effect depends on the duration of application of thymalin. This article reflects for the first time the dynamics of changes in the morphometric parameters of the thymus, as well as the rate of growth of each of them. These data prove the immunomodulating effect of thymalin with simultaneous exposure to ethanol.

KEYWORDS: thymus; immune system; morphology; ontogenesis; ethanol; thymalin.

Тимус, центральный орган иммунной системы, во многом определяет не только состояние периферических органов иммуногенеза, но и выраженность защитных реакций всего организма. Среди причин, приводящих к иммунодефицитам,

наиболее значимыми являются неблагоприятные экзогенные влияния различной этиологии в пренатальном периоде онтогенеза, а также наличие патологии материнского организма. Употребление женщинами этанолсодержащих напитков в пе-

риод беременности может приводить к иммунодефицитным состояниям у новорождённых детей [2, 3].

В конце XX — начале XXI века появились работы, в которых показаны изменения, происходящие в тимусе и лимфатических узлах, вследствие пренатального воздействия этанола. Важной задачей является поиск средств для коррекции возникающих нарушений. Одним из известных препаратов является пептидный препарат тималин, полученный из тимуса. В практической медицине тималин применяется в лечении многих заболеваний, начиная с конца 70 годов прошлого века. В экспериментальных исследованиях показано, что введение тималина оказывает положительное влияние на ретикулярный эпителий и на лимфоидные компоненты тимуса. Описано усиление пролиферации и дифференцировки лимфоидных клеток при введении тималина лабораторным животным [3], но данных о влиянии тималина на строение тимуса развивающегося организма при воздействии этанола в доступной литературе не обнаружено. Представляется актуальным экспериментальное исследование, посвящённое выяснению особенностей строения тимуса в раннем постнатальном периоде онтогенеза при воздействии этанола и на фоне иммунорекции тималином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 140 крысах в возрасте от периода новорождённости до 21 суток постнатальной жизни. Животные были разделены на четыре группы. I группу составили животные, родившиеся от самок, ежедневный рацион которых на всём протяжении эксперимента составляли сухой комбикорм и питьевая вода. Во II, III и IV группы вошло потомство самок, получавших во время беременности и после её окончания сухой комбикорм и 15% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости. Потомству самок III группы вводили тималин по следующей схеме: в первые пять суток постнатальной жизни ежедневно, а также на 7 и 14 сутки подкожно в дозе 40 мкг/м² поверхности тела. Потомству крыс IV группы в эти же сроки вводили дистиллированную воду в адекватном объёме. Животные содержались в виварии СПбГПМУ в пластмассовых клетках размером 50 см × 30 см × 30 см, в сухом, отапливаемом помещении с достаточным естественным и искусственным освещением, при температуре +20–22 °С.

Для оценки развития тимуса рассчитывали показатели возрастной морфологии: абсолютный прирост (АП), энергию роста (ЭР) и темп прироста (ТП) [2].

АП определяли как разность между абсолютными значениями показателя в данный и предыдущий периоды:

$$\text{АП} = N_2 - N_1,$$

где N_2 — абсолютное значение показателя в данный период; N_1 — абсолютное значение показателя предыдущего периода.

ЭР рассчитывали, как отношение АП к истекшему промежутку времени:

$$\text{ЭР} = \text{АП} / t_2 - t_1,$$

где t_2 и t_1 — время (сут) истекшее между данным и предыдущим уровнем сравниваемых величин (7 суток).

ТП вычисляли как отношение между АП данного периода и абсолютным уровнем показателя предыдущего периода:

$$\text{ТП} = \text{АП}_2 / N_1 \times 100\%,$$

где АП_2 — абсолютный прирост в данный период; N_1 — абсолютный показатель предшествующего периода.

В ходе эксперимента было установлено, что у крыс в первую неделю постнатального периода онтогенеза наблюдаются наибольшие значения темпов прироста морфометрических показателей тимуса (табл. 1, рис. 1). Исключение составляют ТП линейных размеров правой доли, которые постепенно снижаются на протяжении всего периода наблюдений. Рост в длину левой доли тимуса происходит преимущественно в краниальном направлении. После иммунорекции, в течение первой недели постнатальной жизни начинается стимуляция компенсаторных реакций, в большей степени в коре тимуса.

Междольковые и внутридольковые сосуды расширены и полнокровны. В некоторых долях видны точечные кровоизлияния, преимущественно в КВ. В КВ встречаются и практически лишённые лимфоцитов участки (рис. 2).

Большинство CD3+-иммунореактивных клеток сосредоточено в наружной зоне КВ, несколько меньше их в МВ, а во внутренней кортикальной зоне их количество минимальное.

Вторая неделя жизни крыс характеризуется наименьшими показателями темпа прироста морфометрических параметров. Правая доля растёт в каудальном направлении преимущественно в этот промежуток времени. Также проявляется тенденция к нормализации линейных размеров тимуса (табл. 2). Фиксируется улучшение количественных показателей клеточного состава (рис. 3).

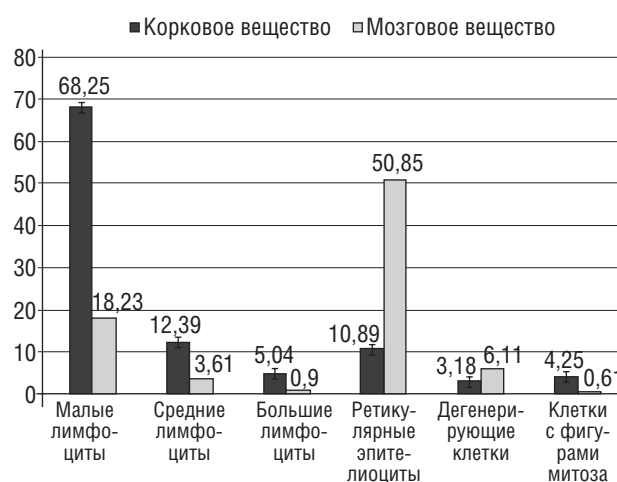


Рис. 1. Абсолютные значения количества клеток ($\bar{X} \pm S\bar{X}$) на площади 15 000 мкм² среза тимуса крыс в возрасте 7 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

Таблица 1

Морфометрические показатели тимуса крыс в возрасте 7 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

	Показатели возрастной морфологии			
	Средние значения	Абсолютный прирост	Энергия роста	Темпы прироста, %
Абсолютная масса, г	0,0361±0,0013	0,0249	0,0036	222
Относительная масса	0,0041±0,0001	0,0023	0,0003	128
Длина тимуса, мм	5,34±0,36	1,6	0,2286	43
Ширина тимуса, мм	3,46±0,09	1,45	0,2072	72
Длина левой доли, мм	5,28±0,08	3,04	0,4343	136
Ширина левой доли, мм	1,95±0,10	0,68	0,0971	54
Длина правой доли, мм	4,37±0,18	3,10	0,4429	244
Ширина правой доли, мм	1,74±0,07	0,9	0,1286	107

Таблица 2

Морфометрические показатели тимуса крыс в возрасте 14 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

Морфометрические параметры	Показатели возрастной морфологии			
	Средние значения	Абсолютный прирост	Энергия роста	Темпы прироста, %
Абсолютная масса, г	0,0697±0,0009	0,0336	0,0048	93
Относительная масса	0,0048±0,0002	0,0007	0,0001	17
Длина тимуса, мм	7,38±0,29	2,04	0,2914	38
Ширина тимуса, мм	4,73±0,18	1,27	0,1814	38
Длина левой доли, мм	6,93±0,07	1,65	0,2357	31
Ширина левой доли, мм	2,58±0,02	0,63	0,0900	32
Длина правой доли, мм	5,84±0,24	1,47	0,2100	34
Ширина правой доли, мм	2,53±0,04	0,79	0,1129	45

Количество долек в левой доле — 18,4±0,7, в правой — 16,9±1,0. Граница между корковым и мозговым веществом выражена четко.

CD3+ иммунореактивные клетки располагаются, главным образом, в наружной зоне KB и MB.

В первые две недели, при воздействии этанола, темпы прироста линейных размеров тимуса крыс, существенно превышают контрольные значения, а в течение третьей недели — резко понижаются (табл. 3). Показано, что после иммунокоррекции, в течение третьей недели начинает вос-

Таблица 3

Морфометрические показатели тимуса крыс на 21 сутки жизни при воздействии этанола и коррекции тималином

Морфометрические параметры	Показатели возрастной морфологии			
	Средние значения	Абсолютный прирост	Энергия роста	Темпы прироста, %
Абсолютная масса, г	0,1289±0,0018	0,0592	0,0085	85
Относительная масса	0,0048±0,0002	0	0	0
Длина тимуса, мм	6,64±0,29	1,30	0,0928	24
Ширина тимуса, мм	2,56±0,017	0,14	0,0100	4
Длина левой доли, мм	6,61±0,30	1,33	0,0950	25
Ширина левой доли, мм	2,56±0,017	0,61	0,0436	31
Длина правой доли, мм	6,02±0,24	18	0,0257	3
Ширина правой доли, мм	2,55±0,18	0,02	0,0029	0,8

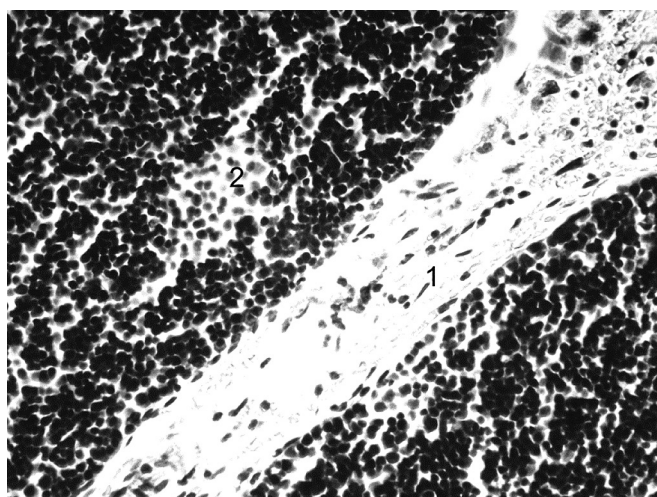


Рис. 2. Расширенный сосуд (1) и практически лишенный лимфоцитов участок (2) в коре тимуса крысы на 7 сутки жизни при воздействии этанола и коррекции тималином. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: об. 40, ок.

становиваться клеточный состав мозгового вещества (рис. 4).

В левой доле определяется в среднем — $17,6 \pm 1,2$ долек, а в правой — $17,3 \pm 1,3$, их площадь увеличивается. В области полюсов тимуса дольки имеют, как правило, меньшую площадь, чем в центральной части органа. Кортиково-мозговая граница в большинстве долек выражена, но в отдельных дольках стёрта.

Тимусные тельца мелкие, их количество не превышает 2 в дольке и составляет в среднем $1,78 \pm 0,29$. Внутридольковые

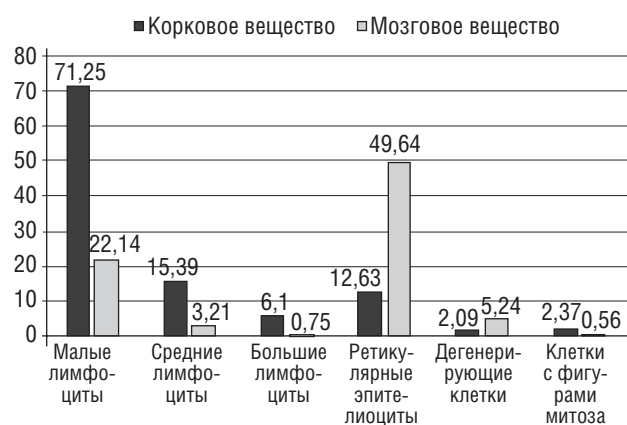


Рис. 3. Абсолютные значения количества клеток ($\bar{X} \pm S\bar{x}$) на площади $15\ 000\ \mu\text{m}^2$ среза тимуса крыс в возрасте 14 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

сосуды расширены, однако избыточного кровенаполнения в них не наблюдается.

CD3+ иммунореактивные клетки в наибольшем количестве присутствуют в наружной зоне КВ и МВ, а наименьшее их содержание отмечается во внутренней кортикальной зоне.

Исходя из полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод, что иммунокоррекция тималином во время алкогольной интоксикации дает положительные изменения в морфологических характеристиках тимуса крыс, по сравнению с тимусом крыс, которым вводился только этанол.

Так, на 7 сутки жизни в тимусе крыс наблюдается тенденция к нормализации клеточного состава, особенно выражен-

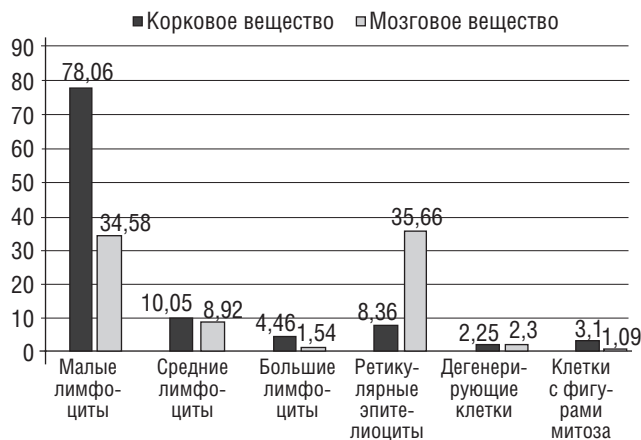


Рис. 4. Абсолютные значения количества клеток ($\bar{X} \pm S\bar{X}$) на площади 15000 мкм² среза тимуса крыс в возрасте 21 суток при воздействии этанола и коррекции тималином

ная — в корковом веществе. Усиление пролиферации, дифференцировки лимфоидных клеток при введении тималина лабораторным животным описано ранее [3, 4]. Помимо активации компенсаторных реакций, необходимо отметить уменьшение выраженности сосудистой реакции в нём, что является одним из эффектов действия тималина [1].

На 14 сутки жизни у крыс при воздействии этанола и на фоне иммунокоррекции, абсолютная масса тимуса увеличивается, не достигая, однако нормальных значений. Темп прироста этого показателя выше, чем у крыс, которым тималин не вводился. Относительная масса и темп её прироста превышает нормальные показатели. Линейные размеры тимуса крыс, получавших этанол и тималин, не имеют статистически значимых различий по сравнению с нормой, однако темпы прироста этих параметров в 2 раз выше. Введение тималина приводит к увеличению количества долек в тимусе и корково-мозгового индекса. Изменения в клеточном составе тимуса животных заключаются в увеличении количества клеток лимфоидного пула и клеток с фигурами митоза, за исключением больших лимфоцитов, содержание которых снижено в мозговом веществе в 1,3 раза. При иммунокоррекции уменьшается количество ретикулярных эпителиоцитов, число дегенерирующих клеток в корковом веществе становится меньше, в мозговом — повышается.

Тималин уменьшает выраженность патологических сосудистых реакций, вплоть до их исчезновения на 3 неделе иммунокоррекции, а также положительные изменения наблюдаются в мозговом веществе, в увеличении числа малых лимфоцитов и снижении количества больших лимфоцитов, ретикулярных эпителиоцитов, дегенерирующих и делящихся клеток. В корковом веществе уменьшается число малых лимфоцитов и возрастает количество РЭ. Также было подтверждено [5], что повышается количество CD3+

клеток, и концентрируются они в мозговом и в корковом веществе тимуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулаев Х.Р. Роль пептидных биорегуляторов в профилактике и лечении местных гнойных послеоперационных осложнений острого аппендицита. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2003; 21.
2. Агеева В.А. Морфология тимуса растущего организма при воздействии дозированной гиподинамии и гипокинезии. Дисс... канд. мед. наук. Волгоград, 2007; 147.
3. Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Сытников И.А. Тималин как иммуномодулятор иммуногенеза и гемостаза. Фармакол. токсикол. 1984; (1): 67–71.
4. Хмелевская И.Г. Ковальчук Л.В. Анализ иммуотропной активности антибиотиков и протеолитических ферментов на различных экспериментальных моделях индукции иммунодефицитного состояния. Иммунология. 2000; (4): 42–45.
5. Каменев В.Ф., Журавлёв Ю.И. Оценка эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца высокими дозами тималина. Современные наукоемкие технологии. 2007; (4): 20–23.

REFERENCES

1. Abdulaev H.R. Rol' peptidnyh bioregulyatorov v profilaktike i lechenii mestnyh gnojnyh posleoperacionnyh oslozhenij ostrogo appendicita [The role of peptide bioregulators in the prevention and treatment of local purulent postoperative complications of acute appendicitis]: Avtoref. dis.... kand. med. nauk. M., 2003; 21.
2. Ageeva V.A. Morfologija timusa rastushhego organizma pri vozdejstvii dozirovannoj gipodinamii i gipokinezii. [Morphology of the thymus of a growing organism under the influence of dosed hypodynamia and hypokinesia]. Diss.....kand. med. nauk. Volgograd, 2007; 147. (in Russian).
3. Kuznik B.I., Budazhabon G.B., Syitnikov I.A. Timalin kak immunomoduljator immunogeneza i gemostaza. [Thymulin as immunomodulator of immunogenesis and hemostasis]. Pharmacol. toxic. 1984; (1): 67–71. (in Russian).
4. Hmelevskaya I.G. Kovalchuk L.V. Analiz immunotropnoj aktivnosti antibiotikov i proteoliticheskikh fermentov na razlichnyh jeksperimental'nyh modeljah indukcii immunodeficitnogo sostojanija. [Analysis of the immunotropic activity of antibiotics and proteolytic enzymes on various experimental models of the induction of the immunodeficiency state]. Immunology. 2000; (4): 42–45. (in Russian).
5. Kamenev V.F., Zhuravlyov Yu.I. Ocenka jeffektivnosti lechenija bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca vysokimi dozami timalina. [Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with coronary heart disease with high doses of thymalin]. Modern high technology. 2007; (4): 20–23. (in Russian).

МАСТЕР И ВОЛАНД: К 120-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АЛЕКСАНДРА ЛЕОНИДОВИЧА ЧИЖЕВСКОГО

© Леонид Павлович Чурилов

Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Контактная информация: Леонид Павлович Чурилов — заведующий кафедрой патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология).
E-mail: elpach@mail.ru

РЕЗЮМЕ: Историко-биографическая статья о жизни и творчестве легендарного советского мыслителя и творца А.Л. Чижевского к 120-летию со дня его рождения. Судьба универсального естествоиспытателя, изобретателя, инженера, историка, художника, поэта и философа рассматривается на фоне событий его эпохи в связи с отношением его современников, как сторонников, так и противников его концепций, — к его теориям, изобретениям и исследованиям. Трактуются проблема взаимоотношений творческих и пассионарных личностей в тоталитарном обществе. [25 рис., библиография — 91 ист.].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Чижевский А.Л.; гелиобиология; аэроионизация; биологические ритмы; реологические свойства крови; история медицины; космизм.

MASTER AND WOLAND: IN 120TH BIRTHDAY ANNIVERSARY OF ALEKSANDR LEONIDOVICH CHIZHEVSKY

© Leonid Pavlovich Churilov

Saint Petersburg State University. 199034, Saint Petersburg, bld. 7–9, Universitetskaya embk

Contact information: Leonid P. Churilov, M. D., Ph. D., Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Assoc. Prof., Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, Saint-Petersburg State University, Phone. E-mail: elpach@mail.ru

ABSTRACT: Historical and biographical paper about life and creative achievements of legendary Soviet polymath, A.L. Chizhevsky, for 120th anniversary of his birth. The fate of the universal natural scientist, inventor, historian, artist and thinker is examined against the backdrop of the events of his era, in connection with the attitude of his contemporaries, both proponents and opponents — to his concepts, inventions and research. The problem of interaction of creative persons and passionaries in totalitarian society is discussed. [25 figs, bibliography — 91 refs].

KEYWORDS: Chizhevsky A.L.; Tchijevsky A.L.; Heliobiology; aeroionization; biological rhythms; blood rheological properties; History of Medicine; cosmism.

«The Sun, thanks to its energy fluctuations, troubles and periodically calms the activity of atmo-, hydro- and biosphere; The reaction follows the action, and sooner or later in one area there is a compensatory process, smoothing out the sharps of the quantitative curve and aligning it into a straight line or line expressing a course tendency of this or that organic process on Earth.»
«The Bolsheviks did not appear because Lenin wanted it, but because the History of Mankind entered a new era.»
A.L. Chizhevsky

Whatever problem's solution Russian mind can find, it always found a new worldview along with original intended concrete decision. The Philosophy of Cosmism inspired many fruitful Russian scientists who often have been working out of some formal restricting rules of scholarship science. They created across borders of academic areas, above social and epistemological barriers and made brilliant results in wide range of scientific themes, often combining that with contribution into arts and literature [1]. Recently we met 120th anniversary of one of the brightest scholars from this constellation.

Aleksandr Leonidovich Chizhevsky (also often spelled abroad: Tchijevsky) (February, 7th 1897, Zehanoveč, Russian Empire —



Fig. 1. Left to right: Shura Chizhevsky, his ant Olga Vasil'evna Chizhevskaya-Lesley and his father Leonid Vasil'evich Chizhevsky at home in Kaluga, 1914 [3]

December 20th, 1964, Moscow, USSR), a Soviet natural scientist, biophysicist, pathophysiological, inventor, innovator, historian, poet, artist, engineer, and philosopher. He was one of the sunniest unique polymaths of 20th age, and historians of domestic science sometimes mention him as «the Soviet Leonardo». A.L. Chizhevsky was born in the small town of Zehanoveč, located in the Grodno Governorate, in Russian part of Poland, to the family of a Russian artillery officer. His father was Leonid Vasil'evich Chizhevsky (1861–1929), that year a captain, later — a general of Russian Army, in Soviet period — Chief of Red Army Infantry Commanders» Courses, titled in 1928 Hero of Labor of Red Army [2]. This officer (as one may suggest judging upon his successful career under extremely different regimes) was talented inventor and military scholar contributed into Ballistics (he invented special goniometer for firing from closed positions and an instrument for destroying of barbed wire fences). The father implanted into Alexander's brain an analytical engineering approach and an interest to science. His extremely rich library of books in military history later served as one of the backgrounds for son's studies in solar influence on global history cyclism. The boy lost his mother very

early: Nadezhda Aleksandrovna Neviandt (1875–1898), whose family had Dutch and French roots, died from tuberculosis when her little Shura barely reached the age of one year. Therefore, Aleksandr was brought up by his father, and by his grandmother Elizaveta Semionovna Chizhevskaya-Oblachinskaya, 1828–1908 (first cousin of famous Russian admiral Pavel Stepanovich Nakhimov, 1802–1855). Largely and most of all — he was brought by his beloved ant Olga Vasil'evna Chizhevskaya-Lesley (1863–1926), a person very close to him until her last day [fig. 1].

The whole genealogy (fig. 2) of Chizhevsky's family (both by paternal and maternal lines) was related to Russian military history [3–4]. A founder of its Russian branch was a Polish count Jan Kazimierz Chizhevsky, sworn to Russian crown in XVII century, later the family gave to Russia several Cossack sergeants and colonels, as well as officers of Russian Emperor's Army, most of them served in cavalry and artillery. A remarkable person among these militaries of Chizhevsky's genus was a grand grandfather of A.L. Chizhevsky, participant of Suvorov's Italian campaign — Nikita Vasil'evich Chizhevsky (1760–1871), who lived 111 years and took part in almost 100 battles. He was a knight of the Order of

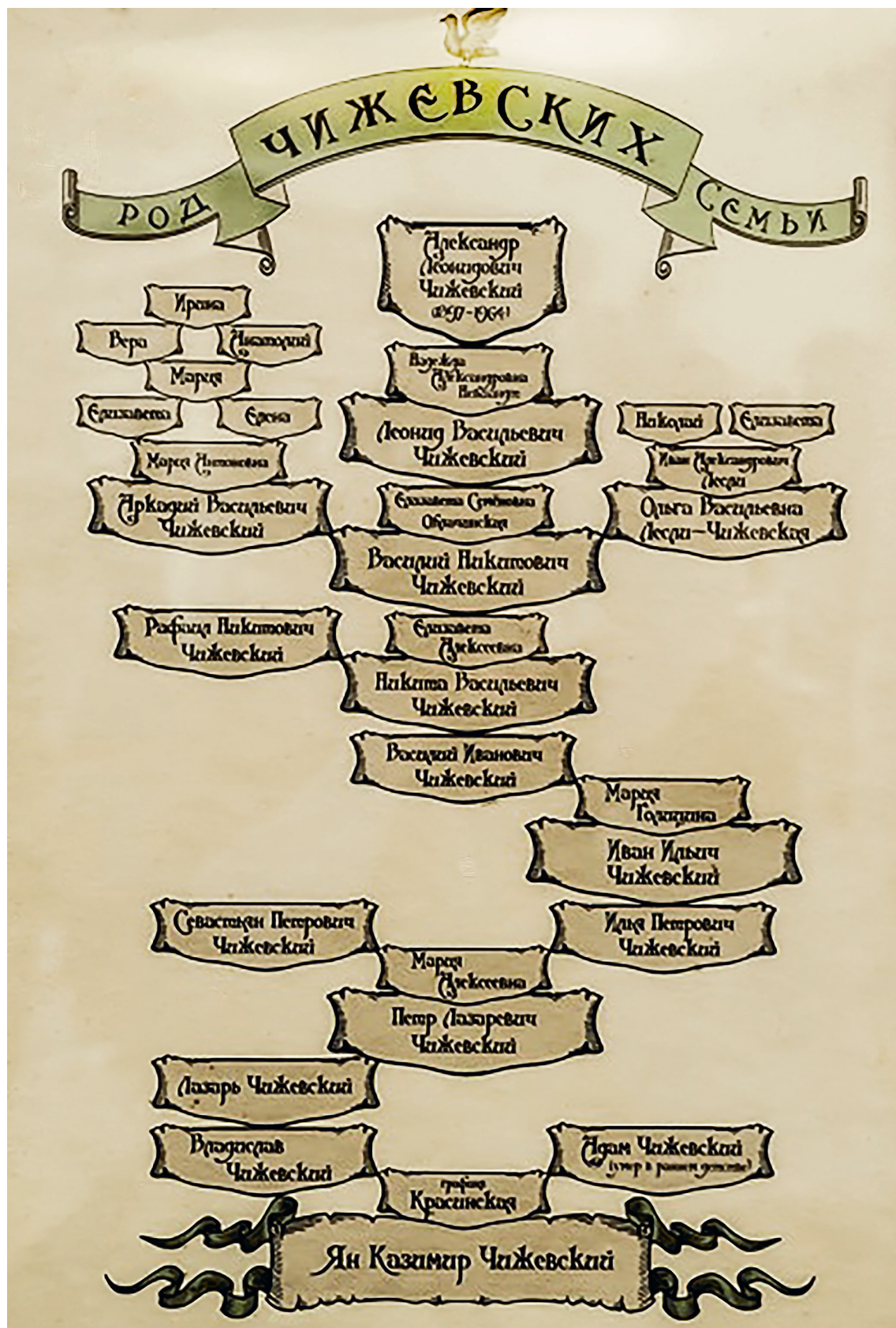


Fig. 2. Chizhevsky's family genealogical tree. From the collection of A.L. Chizhevsky's house-museum at Kaluga, photo by A. Semashko [4]

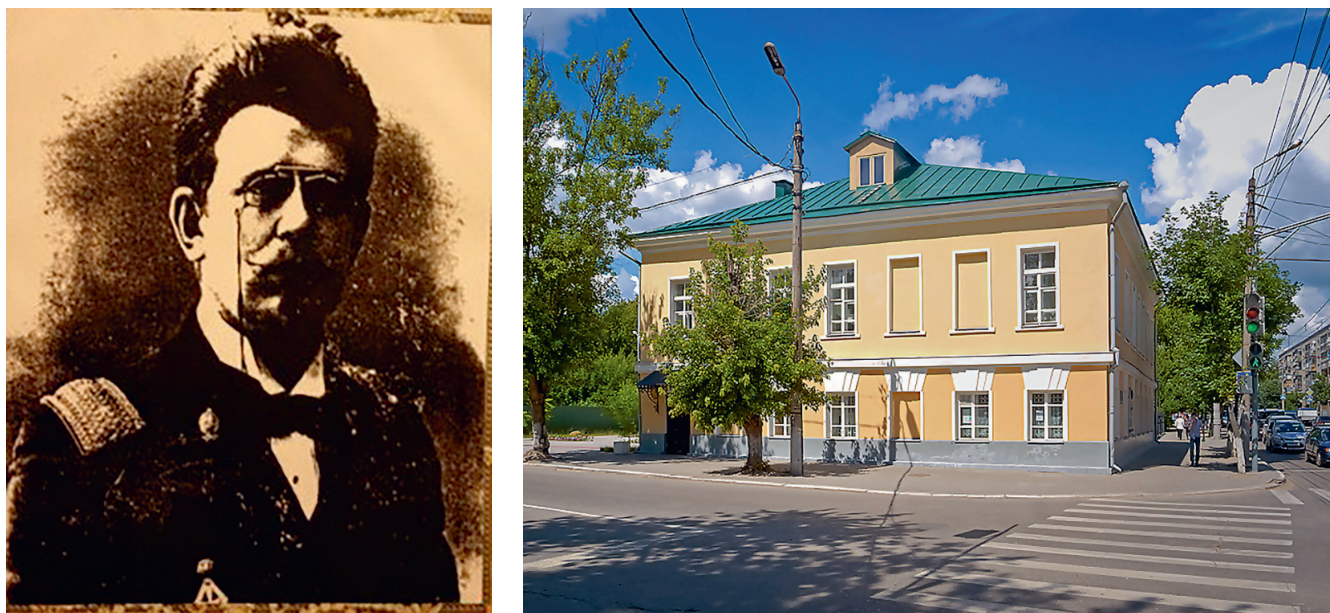


Fig. 3. Left: First teacher and scientific supervisor of A.L. Chizhevsky, Feodor Mefodievich Shakhmagonov [5]. Right: Chizhevsky's house in Kaluga, where A.L. Chizhevsky attended school (in ground floor)

Malta, and begot Aleksandr's grandfather from a French duchess he married. Among the ancestors of the scholar, we can find as well the heroes of Borodino battle and Crimean war, generals of Russian army and even a director-commandant of Tsar's Winter Palace. However, there were also people of art among the ancestors of Aleksandr: For example, Piotr Lazarevich Chizhevsky, who was a tenor singer of the court choir, first received in 1743 the hereditary Russian nobility from Empress Elizaveta Petrovna.

In spite of family martial traditions and childhood spent in travels between military garrisons, where his father served, young Aleksandr preferred civil career. He has got good domestic education, learnt in childhood four foreign languages, often visited in adolescence Italy and France (where he took lessons of painting). After many years of service in Polish cities, in 1913 his father, Colonel L.V. Chizhevsky finally took appointment to inner Russia, to the city of Kaluga and purchased there a house in 43 Ivanovskaya Street. Ground floor was engaged by school, and family lived in first floor.

Aleksandr entered Kaluga public real school, later transferred to prestigious Private real school owed by an alumnus of Moscow University — pedagogue, zoologist and physicist Feodor Mefodievich Shakhmagonov (1874–1940), where, by an occasion lucky for science, one of his lecturers episodically was the famous founder of Cosmonautics Konstantin Eduardovich Tsiolkovsky (1857–1935), who had influenced him greatly. That time K.E. Tsiolkovsky, who never graduated from a University, was unknown in scholarly community of capitols and accepted by provincial public of Kaluga just as an eccentric self-contained and self-taught inventor or even poor dreamer. Who could imagine that in 20 years (!), a teacher from Kaluga will become a classic of Cosmonautics, while all his science fiction writings and some crazy dreams will come true through the life of just one generation? After the first

lecture delivered for schoolchildren, K.E. Tsiolkovsky invited them to visit his home lab and have a look on stars and planets via telescope. Only one boy came to him next Sunday. It was Aleksandr Chizhevsky [3–5]. A teacher and pupil were very close spiritually (fig. 4). K.E. Tsiolkovsky once said about his own teacher, a founder of Russian Cosmism — a philosopher and librarian Nikolay Feodorovich Feodorov (1827–1903): «As a teacher he substituted all university professors for me». Largely, K.E. Tsiolkovsky 50 years later did the same for young A.L. Chizhevsky.

In 1924, the main book by K.E. Tsiolkovsky — 2nd edition of his famous «Exploration of Outer Space by Rocket Devices» and the first monograph by A.L. Chizhevsky described his global theory: «The Physical Factors of Historical Process» were printed simultaneously on the same roll of paper purchased by Chizhevsky for local Kaluga printing house. Both brochures became later classical books of world natural science and rocketry engineering and were re-published many times in different languages, but initially were just printed per author's costs. A gifted painter, especially skillful in landscapes and watercolor, A.L. Chizhevsky partially supported their scientific and publishing activity on money obtained from buyers of his paintings (he created over 100 of them in Kaluga). He paid to printing house also his remuneration for the lectures read to workers at local fabric factory. Young Aleksandr, being familiar with Astronomy from childhood and even visited once in France well-known astronomer Nicolas Camille Flammarion (1842–1925), whose popular science books he read, in Kaluga became deeply involved in Astronomy and went farther in for solar electromagnetism under the influence of K.E. Tsiolkovsky. «Every being shall live and think in a way as it can archive anything sooner or later» [6], — these words by K.E. Tsiolkovsky from his article «Will of Universe» sound like said about his life and life of his younger friend — A.L. Chizhevsky.

F.M. Shakhmagonov, a provincial intellectual and polymath, natural and humanitarian scientist, also influenced young A.L. Chizhevsky greatly. When A.L. Chizhevsky graduated, together with his senior friend K.E. Tsiolkovsky he worked for short time as a teacher at the same school, headed by F.M. Shakhmagonov. A.L. Chizhevsky taught Literature and K.E. Tsiolkovsky — Physics. Chizhevsky was inspired with Tsiolkovsky's independent thinking, bravery of his scientific search, his ability to use small material funds during research process for achievement of significant results. Also, young man was impressed with Tsiolkovsky's assurance that genius researcher can create great ideas and make breakthrough in worldview of humankind even under hard circumstances of international isolation and strong pressure of dumb traditionalist elements of academic community. Geniuses unintentionally are sure of their own uniqueness and immortality. That is why many fillisters consider silly that great scholars make too many efforts and not think of material income or personal wellbeing achievement. Why do they waist their energy, do not concentrate on something most essential or profitable? A commoner cannot understand them..., but another mind of great potential shares their intellectual style, which was the case

of A.L. Chizhevsky and K.E. Tsiolkovsky, whose friendship and scientific interaction continued until the last day of the later.

Aleksandr always was a person of very broad academic and cultural interests. He entered Moscow Higher School of Commerce (1915) and later moved to Moscow Archeological Institute (which had a preparatory class at his real school and a branch in Kaluga, established since 1911 due to enthusiasm of above mentioned F.M. Shakhmagonov), but World War I delayed educational plans of general's son. He joined the Russian armed forces as a volunteer in 1916, fought in Galicia (together with his father, who initially opposed son's will to join fighting army). After 3 months of fighting, Aleksandr was wounded and awarded The Cross of St. George, a supreme military award for a soldier in Russia. That is how it was: On September 17–19, 1916, while being a scout at the heights under a strong enemy fire, bombardier Chizhevsky corrected artillery guns via telephone communications. As a result, the enemy was knocked out of positions. For courage, heroism and self-sacrifice, by the order of the corpus commander, Aleksander Chizhevsky was awarded the St. George's Cross of the IV degree [7].

Later after new serious concussion, young soldier returned to the rear and resumed his academic studies. In 1917 he graduated



Fig. 4. Left: K.E. Tsiolkovsky in 1913 in Kaluga with his first model of metallic zeppelin. Right: a photo sent by him to A.L. Chizhevsky with hand-written dedication: «I am sending this photo to esteemed A.L. Chizhevsky in my age of 75. 3 July 1934, Kaluga, bld. 1, Tsiolkovsky street, K.E. Tsiolkovsky»). From Archives of Russian Academy of Sciences



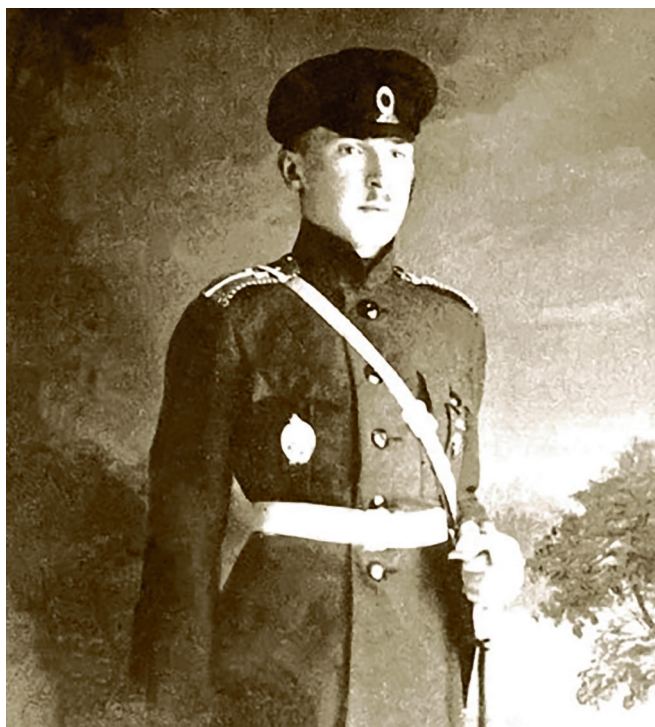


Fig. 5. A.L. Chizhevsky — volunteer of the 3rd Artillery brigade, 1916 [7]

from Moscow Archeological Institute cum laude, his graduation thesis was titled: «Russian Lyrics of XVIII century», devoted to poetry of famous polymath of that age Mikhail Vasil'evich Lomonosov (1711–1765), whose versatile personality of naturalist and poet impressed him. Aleksandr was a poet himself: In 1915–1919 he wrote dozens of original verses and poems, published in Kaluga (and achieved positive replies from outstanding poets of the epoch — Vladimir Vladimirovich Mayakovsky, 1893–1930 and Valery Yakovlevich Bryusov, 1873–1924). Posthumously this selection of verses was re-published 6 times. The same revolutionary year of 1917, but four months later, he defended M.S. Thesis in Global History: «On Evolution of the Physical and Mathematical Sciences in Ancient World». Since graduation, he worked at Moscow Archeological Institute as a senior researcher (for sure, his old teacher F.M. Shakhmagonov, who was Vice-Rector of that institution in 1918–1922 and knew Chizhevsky's potential, promoted him). In that period A.L. Chizhevsky completed his education at Moscow University (as an extern auditor, not achieved any official diplomas from that school). Initially he attended lectures at the Faculty of Natural Sciences and Mathematics, and later — at the Faculty of Medicine.

In 1915 A.L. Chizhevsky, being just a student had started his research of correlation between solar activity, infectious epidemics and social disasters (he himself called that area of studies «heliotaraxy»). He matched the military events of Great War and correlated them to daily register of electromagnetic solar phenomena. While being in Galician front, he had a chance to see directly wax and wane of military events along with Sun flares.

Later he interrelated the main events of global history for 2414 years with available archives of simultaneous astronomic data and concurrent heights and pauses of solar cycle. These studies led him to creation of new cosmic heliobiological theory. He stated that cosmic interplanetary movements and events, especially electromagnetic solar activity, influence much on Earth social and historical processes via biosphere dynamics, and via human biology. In modern Pathophysiology the concept of biorhythmological basis of body reactivity and theory of conditions and factors in evolving the epidemics were based on A.L. Chizhevsky's classical works. Hence, Chizhevsky concluded that not only biological, but also social and historical phenomena on the Earth are controlled by cyclic electromagnetic and radiation activity of the Sun. He is the global founder of *Heliobiology* and it was he, who personally suggested the globally accepted term «cosmic weather». In 1918, he submitted his results to Moscow University as a doctoral thesis in Global History titled: «Research in Periodicity of the Global Historical Process» [fig. 6].

The work provoked hot discussion among scholars. Although in revolutionary atmosphere of that period, several scientists supported the brave new concept. The most prominent domestic historian of that period Sergei Feodorovich Platonov (1860–1933) was an official opponent of Chizhevsky (fig. 7). He was pleased with the synthetic character of the work and with huge volume of



Fig. 6. A.L. Chizhevsky in 1918 defending his doctoral thesis [8]



Fig. 7. Pro and Contra. Left: Critical opponent of heliotaraxy K.A. Timiryazev, Right: positive opponent of Chizhevsky's thesis S.F. Platonov

materials analyzed by the applicant. A distinguished specialist in Russian History and Archeology supported the young applicant with the words: «We are dealing with a phenomenon, which we cannot currently evaluate — so far our erudition is not sufficient enough. We see that a great, fundamental work has been done. Therefore, wishing that the descendants would not accuse us that we have missed the great discovery, we shall award the required degree». Another opponent, Corr. Member of Russian Academy of Sciences Nikolay Ivanovich Kareev (1850–1931) also gave positive review [2, 8] So, Chizhevsky successfully defended the thesis that brought him degree of Doctor of Global History, but few very respectable members of academic community, presented during the procedure of defense, categorically disagreed with author. For example, one of the outstanding biologists of that period, coryphaeus of natural science and big friend of Soviet power Kliment Arkadievich Timiryazev (1843–1920) firmly stated in regards to this thesis: «It is hard to imagine greater delirium!» [8] (fig. 7).

In 1921–22 Chizhevsky was a Professor of Archeological Institute. In 1924, he published summary of his studies and synopsis of his theory in Kaluga, in above-mentioned 1600 copies of self-funded book «The Physical Factors of Historical Pro-

cess...» [9]. The idea coined by A.L. Chizhevsky was that besides obvious influence of Sun on agricultural productivity and biodiversity (which emphasized K.A. Timiryazev), electromagnetic field and some molecules in atmosphere directly ionized by solar radiation might serve as intermediates of biophysical effects of Sun activity on living beings and their relations. They could affect the health of animals and humans and virulence/pathogenicity of microbes acting on historical process via those indirect pathways (fig. 8).

In 1918–1923 Chizhevsky worked at home laboratory in Kaluga and performed decisive experiments in air gases ionization by means of original invented electromagnetic device, which had one very important ability: It produced aeroions (the term was originated by A.L. Chizhevsky), but did not generate significant amounts of ozone. Since 1923 (no longer enjoying F.M. Shakhmagonov's protection at Archeological Institute), till 1931 he was employed as an adjunct senior researcher in Laboratory of Practical Zoopsychology at so-called «Durov's corner» — a zoo facility maintained by famous circus performer and animal tamer Vladimir Leonidovich Durov (1863–1934) and very popular among Moscow people (fig. 9).

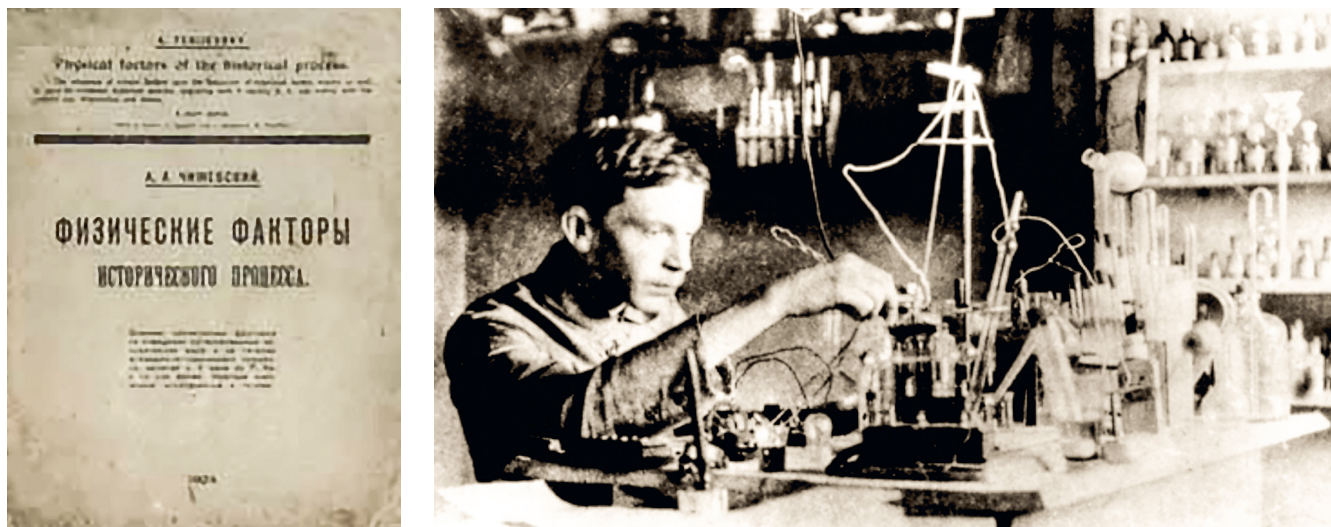


Fig. 8. Left: Cover of the 1st issue of main heliobiological book by A.L. Chizhevsky. Right: Author experimenting at home laboratory in Kaluga



Fig. 9. A.L. Chizhevsky (right) and V.L. Durov, experimenting in Laboratory of Zoopsychology (photo by A. Semashko [4])

The facility, in spite of its affiliation with Moscow circus, was very serious research and educational organization. For example, another consultant of this laboratory at the same period was Nobel Prize nominee, an outstanding psychoneurologist Vladimir Mikhailovich Bekhterev (1857–1927), with whom young A.L. Chizhevsky had academic and historical discussions. The phrase about Bolshevism in epigraph of this article is taken from their conversation [10]. A.L. Chizhevsky collaborated in early

20ies also with Institute of Biophysics, very advanced research facility, created in Moscow in 1919 by Soviet power for joint interdisciplinary studies of physicists and biomedical scholars. An outstanding biophysicist Petr Petrovich Lazarev (1878–1942) founded and headed this Institute. This globally recognized scholar, another Nobel Prize nominee and V.I. Lenin's consultant valued Chizhevsky's research very high and insisted, discussing his concepts with Chizhevsky's opponent, O.Y. Schmidt (see below)



Fig. 10. Pro and Contra. Left: P.P. Lazarev. Right: O.Y. Schmidt

that young scientist is extremely advanced, hence only the next generations, maybe people of 21st age — will entirely appreciate his legacy (fig. 10).

P.P. Lazarev was in deep chronic conflict with veteran of Agrobiology K.A. Timiryazev and his school — and what seemed to be «delirium» for later one, the former one considered the new word in science. K.E. Tsiolkovsky providentially called these experiments with aeroionization «Electronic Medicine», coining an appropriate term half a century before this branch of Medicine achieved full recognition. As early as in 1915 doctor A.S. Soloviev, a relative of A.L. Chizhevsky's father and a common guest at their family home in Kaluga, presented to Aleksandr a book by Russian hygienist, Professor of Novorossia's University in Odessa, Ivan Ivanovich Kiyanitsyn (1855–1916). Kiyanitsyn, who is a scientific precursor of Chizhevsky, studied the effects of atmospheric ions on the organism, and his work impressed young Chizhevsky greatly. Aleksandr started reading on this topic and experimenting with aeroions. First results were obtained to 1919–20 and appreciated by P.P. Lazarev and S.A. Arrhenius (see below). Later, working in Zoopsychological laboratory, young scientist noticed that unipolar aeroions of opposite charge, produced by his device, influence on physiological functions of animals in reciprocal way affecting many vital functions, life expectancy, reproductiveness and activity of different animals, including primates. Positive atmospheric ions made animals less active and negative ones — turned them to more excitable mode of be-

havior. De-ionized filtered air was deleterious for animals' health [11]. It is remarkable, that researcher registered quite simple parameters. Having no sophisticated electrophysiological and biochemical equipment, he carefully measured the amount of meal eaten; weight of daily feces produced for every animal, as well as matched their behavior and reproductive activity. Chizhevsky's works on aeroionization are awesome, he made great path from tiny amateur home experiments to uniform conception (a theory of organic electro-exchange as a part of his general geliobiological paradigm). Later he even suggested a concrete engineering solution for inculcation of his discovery in practice and in everyday life — an aeroionizer, so called Chizhevsky's chandelier or electro-effluvial device (fig. 11).

In 1923–1926 Chizhevsky collaborated with Association of Inventors, being its main expert in Biomedicine. In 1927, he completed his work on aeroionizer, and 16 September 1930 obtained a patent of the USSR # 24387 and delegated the patent rights to the Government of the USSR, in spite of personal commercial offer from Great Britain (see below). Well-known Soviet infectologist and organizer of health care, the Chief Physician of Botkin's hospital in Leningrad Gleb Aleksandrovich Ivashentsov (1883–1933) appreciated Chizhevsky's data as «highest scientific peak» and recommended broadly use the potential of aero-ionization in Preventive Medicine and Communal Hygiene (fig. 12). The first documentary film about young inventor and his discoveries was shot in 1931.



Fig. 11. Chizhevsky's chandelier — design of early 60ies [3]



Fig. 12. G.A. Ivashentsov

In that successful period of his career, A.L. Chizhevsky married Miss Irina Aleksandrovna Samsonova (around 1900? — after 1970?) and begot from her a daughter Irina, but the spouses soon divorced. Irina Chizhevskaya-Kuskova (1928–1959) inherited father's artistic talent and became cartoon painter at famous «Soyuzmultfilm» studio (fig. 13). Unfortunately, she suddenly died of complications of severe influenza. Her son, Sergei Ivanovich Kuskov (1956–2008), alumnus of Moscow State University, renowned neo-futuristic art scientist, author of more than 200 publications — was the last direct descendant of A.L. Chizhevsky [12].

The end of 20ies and first half of 30ies were most fruitful and favorable years in A.L. Chizhevsky's career of researcher and inventor. The social atmosphere in the USSR in that decade was futuristic and facilitative for science and innovations:

The economics rapidly progressed, and the period of most harsh twisting nuts in science and culture was still ahead. The Soviet power invested in science and education considerable money, hence a scholar politically loyal to Soviet system could hope for substantial state support of his innovations, although only and exclusively the state officials controlled funding. At the same time, these conditions created a situation of sharp competitiveness between scientists and their groups for funds and resources, or for benevolence of those in power, which was in fact the same. In competition like that some of the scientists and organizers of research did not disdain any means, including not only the administrative resource, but even direct attempts to defame a rival in the eyes of the authorities, not only as regards to one's scientific potential, but even by hinting on obscure pre-revolutionary past and political disloyalty of an opponent. For example, a notorious campaign of persecution against Soviet geneticists, which delayed and turned back in late 30ies previous rapid progress of Genetics in the USSR, was resulted largely from skillful intrigues of one group of scientists and science administrators (like Isaac Izrailevich Present, 1902–1969 and Trofim Denisovich Lysenko, 1898–1976) against another group of scholars (with Nikolay Konstantinovich Kol'tsov, 1872–1940 and Nikolai Ivanovich Vavilov, 1887–1943). It was done in a struggle for state funding. A shagreen skin-like cramping of a space for free and open discussions occurred during formation of early Soviet society, as well as transition happened from a revolutionary-initiative management model of 20ies to a bureaucratic one of 30ies. Moreover, all that changes moved the chances to win in competitions of that kind to the side of those scholars, who were less decent persons, or were less well-off under the old regime. The story of rise and fall of A.L. Chizhevsky's laboratory in that period is very emblematic. Although this scholar was originated from nobility, but not at all from the most hated groups, like landowners, orthodox clergy or capitalists. Moreover, his father became Red military and was awarded for his contribution into Red Army construction. Young Aleksandr Chizhevsky was never involved in politics during revolutions and Civil War: He spent these years in studies and research. The revolutionary character of his theories was not in contradiction with that groundbreaking historical period known for its emphatic overthrow of old idols and obsessive rejection of the past postulates. The applied benefit from his promising studies — both for industrialization and for agrarian revolution in the USSR was obvious even for the Soviet officials, in majority not possessed with scientific psychology. Therefore, Soviet power hugged him warmly, as it also appreciated above mentioned K.E. Tsiolkovsky, V.V. Mayakovsky, also Kazimir Severinovich Malewicz (1879–1935) and few other innovative scientific and artistic figures neglected by conservative old regime. Definitely, it happened because of general futuristic trend of Promethean theurgy, peculiar to early Soviet era [1]. Chizhevsky suggested that aero-ionization could improve the productivity of animal breeding and aviculture. People's Commissar of Agriculture



Fig. 13. Left: A.L. Chizhevsky's first wife Irina A. Samsonova and their daughter Irina in the middle of 30ies. Right: Chizhevsky's grandson Sergei I. Kuskov in the end of 90ies

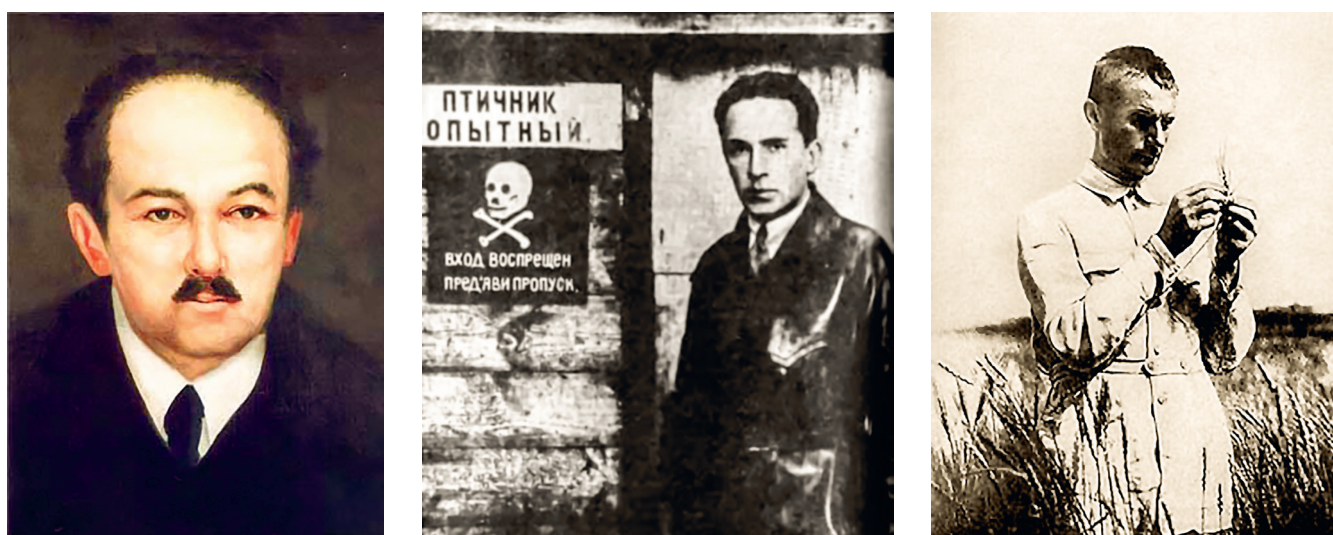


Fig. 14. Left: Y.A. Yakovlev. His protégées: Middle: A.L. Chizhevsky experimenting in poultry branch of CSRLI («Arzhanka» sovkhov). Right: T.D. Lysenko in the wheat field, 1934

Yakov Arkadievich Yakovlev (Epstein), 1896–1938 — supported the ideas of Chizhevsky (fig. 14).

Y.A. Yakovlev was a typical figure for Soviet administration of late 20ies — early 30ies. Bolshevik-revolutionary since 1913, he

graduated from the St. Petersburg Polytechnic Institute of Peter the Great and had sufficient knowledge in the technical and natural sciences to assess the potential of the proposals made by A.L. Chizhevsky. At the same time, this official was the represen-

tative of a new predatory Soviet bureaucracy, which did not regret anything for the sake of obeying the orders of higher leaders and for soonest breaking the old way of life in Russian village, with which they were neither culturally nor socially associated. It was during his work that the People's Commissar of Agriculture fell into the draconian measures to dispossess the prosperous peasants and force the collectivization of the village, with cruel struggle against the rural priesthood. He is rightfully considered one of the culprits of the Holodomor of 1932–33 stroke many Soviet territories. At the same time, a high Soviet bureaucrat of that era needed innovations and inculcations for his own career and needed to demonstrate their success. That is why Y.A. Yakovlev was interested to give way to promising and sound innovators: He did that for legendary A.L. Chizhevsky, but later the same Commissar promoted above named notorious T.D. Lysenko. It remains for us to recall the epigraph from Goethe's «Faust», which was used in that particular years and in that city by Mikhail Afanasievich Bulgakov (1891–1940) in his novel «The Master and Margarita», a panorama of that epoch: "«Say at last — who art thou?» «That Power I serve Which wills forever evil Yet does

forever good.»" — answers the Demon to Faust [13]. Bright scientific minds of Bolshevik era had to accept gifts from Satan, as if Bulgakov's Master accepted the gifts from Woland. In 1931, the «Resolution of the Council of People's Commissars of the USSR on the work of prof. A.L. Chizhevsky» was decreed. Simultaneously with the decree, the Central Scientific Research Laboratory of Ionization (CSRLI) was established within the system of the Presidium of All-Union Academy of Agricultural Sciences; A.L. Chizhevsky was appointed its director and became Professor of the All-Union Research Institute of Aviculture. The laboratory had 7 branches, with a central base in Voronezh, employed about 50 researchers in 5 cities, and conducted extensive research according the A.L. Chizhevsky's programme on air ionization for animal breeding, on the electricalization of seeds in order to improve harvests, and on the study of the effects of air ions on humans for physiotherapy of diseases. Last trend developed in collaboration with the Voronezh Medical Institute, one of the leading in the country, especially eminent in surgical disciplines and Pharmacology (in fact, evacuated to Voronezh in 1919 by the Faculty of Medicine of the University of Dörpat). Several



Fig. 15. Early promoters of A.L. Chizhevsky's studies abroad: Left — L.B. Krasin, right — S.A. Arrhenius (photo with autograph)

most important applied articles, invention priority papers and one fundamental monograph relating solar cycles and epidemics — were issued by A.L. Chizhevsky in 1930–31 [14–18]. His social and material status drastically improved, he was awarded with two prestigious Prizes — from the Agricultural People's Commissariat and from the Soviet of People's Commissars of the USSR and changed his small 8 m² room in a modest Moscow communal flat for three-roomed apartment in the center of the city (bld 8, Tverskoi boulevard). In 1931 Aleksandr Leonidovich married for the second time. Tatiana Sergeevna Roschina-Tolstaya (Pereletskaia), 1900–1964, an actress of the Maly Theatre and a secretary at «Durov's corner», became his spouse. He adopted her daughter of first marriage — Marina (1922–1996). They had no other children.

To report the results of CSRLI studies, four volumes with proceedings of laboratory were prepared, three of them published in Voronezh [19] and partially translated abroad.

International recognition came to the scholar. A.L. Chizhevsky always was very communicable person and fluently spoke five European languages. He paid much attention to global academic

contacts and promotion of his concepts among world scholarly community. As early as in 1919, after his first presentation of the research on aeroions to Kaluga Society of Naturalists, he translated his paper and sent it through Soviet diplomat, engineer and inventor, a futuristic thinker Leonid Borisovich Krasin (1870–1926) to Swedish Nobel Prize winner Svante August Arrhenius (1859–1927).

The author of electrolytic dissociation theory highly appreciated the results obtained by the young scientist, he foresaw their potential importance for science and technology, and sent a warm reply letter to A.L. Chizhevsky in May 1920. He often cited A.L. Chizhevsky, and helped broad foreign recognition of his theory. Moreover, in hard times of early 20ies Swedish scientist assisted A.L. Chizhevsky distantly, sending to Kaluga some equipment and material aid [10]. He invited young Russian colleague to a one-year internship in his laboratory at Stockholm, but despite the efforts of A.L. Chizhevsky and P.P. Lazarev and even in spite of support of the famous writer, Nobel Prize nominee Aleksey Maksimovich Gor'ky (1868–1936) and the People's Commissar for Education, Anatoliy Vasil'evich Lunacharsky (1875–1933), final-



Fig. 16. French proponents of A.L. Chizhevsky's ideas: Left — J.-A. d'Arsonval, right — R.H. Dubois

ly, the government did not allow travel abroad, although initially permission was given. The sudden change in governmental decision was caused by painful reaction of Bolshevik leaders on the recent insidious act of a poet Konstantin Dmitrievich Balmont (1867–1942), who, having received permission to travel abroad, swore publicly in love of Soviet power, but just crossed the Estonian border he gathered a rally in which he cursed the Bolsheviks. Premier of Soviet government Vladimir Il'ich Lenin (1870–1924), who trusted to K.D. Balmont because of anti-tsarist position of poet in pre-revolutionary years, was personally offended, and the system became more suspicious towards intellectuals wishing to represent USSR abroad [11]. In 1921 A.L. Chizhevsky submitted to state academic publishers his comprehensive manuscript titled: «Morphogenesis and evolution from the standpoint of electron theory», but in spite of 4 positive reviews, including those by eminent biophysicist P.P. Lazarev and outstanding geneticist N.K. Kol'tsov, it was rejected (although in polite formulations) by the director of publishing house — a geographer, astronomer and polar researcher Otto Yulievich Schmidt (1891–1956) — see above [20]. Nevertheless, A.L. Chizhevsky exchanged papers with several outstanding physical and biomedical scientists of Europe (besides S.A. Arrhenius these were Nobel Prize winner quantum physicist Max Plank (1858–1947), Nobel Prize winner, discoverer of anaphylaxis, pathophysiological and esotericist Charles Richet (1850–1935), pioneer of Biophysics and Physiotherapy Jacques-Arsène d'Arsonval (1851–1940) and founder of bioluminescence doctrine Raphael Horace Dubois (1849–1929). The last two especially facilitated with their authority the spread of A.L. Chizhevsky's concepts among francophone part of academic community (fig. 16).

A.L. Chizhevsky's papers of 1924–1936 on aeroionization and its biological effects and on Heliobiology were translated by author and foreign publishers and published in peer-reviewed academic journals and scholarly publishers worldwide — in Italy and France, Tunisia and Sweden, Portugal and Belgium, Germany, Mexico and USA, much broader than at his home country. The most important of them are listed in references [21–48], but totally between 1926 and 1940 he published abroad at least 65 papers. In 1929 he was elected full member (academician) of the Toulon Academy of Var, a prestigious society of best representatives of sciences and arts of this French department (physicist A.M. Ampère, surgeon D.-J. Larrey, inventor of cinematography L. Lumière and many other outstanding figures also were members of this Academy). In December 1926 his main brochure on heliolaraxy «Physical factors of the historical process» was translated into English by an American geologist of Russian origin Vladimir P. de Smitt and presented to annual conference of American Meteorological Society [24]. In the end of 20ies several French scientific and medical societies elected him as a full member or honoris causa member. Later in 30ies he was elected as a member of academic societies and editorial boards of scholarly journals as well as co-chairperson of international congresses in Germany, Benelux countries, Mexico, Portugal and Brazil, as well

as Corresponding Member of Columbian Academy of Science in Bogotá (fig. 17).

However, Woland in power did not let his Master travel abroad, in spite of many invitations. Several leading North American universities (Columbian, Princeton, Yale, Harvard), as well as American Medical Association, Trudeau Tuberculosis Institute and few other medical and research organizations across the ocean have noticed Chizhevsky's publications and were interested in his method. Twice they sent emissaries to Soviet Russia in order to share Soviet scholar's experience and invited him as guest lecturer. Alas, he never travelled abroad, just sent his papers. Through the news agency, Associated Press the broad circles of readers in the USA met with a popular version of Chizhevsky's concepts. In Great Britain, however, Chizhevsky's publications encountered criticism from some physicists of Ernest Rutherford's school, although the head of this school finally personally invited him to be a member of organizing committee of International Congress in Physical Medicine, so Chizhevsky published his next article in its proceedings [11]. People's Commissar of Health in 1918–30, Nikolay Aleksandrovich Semashko (1874–1949) (fig. 18) sympathized with Chizhevsky's concepts, edited his works and published Chizhevsky's papers (1927–28) in his Russian-German medical journal at Berlin, which further strengthened the authority of Soviet scientist abroad [22, 25–27].

At the same time, within the USSR clouds thickened over the laboratory headed by A.L. Chizhevsky. In fact, it lost the canopy of its administrative patronage. The People's Commissar of Agriculture Y.A. Yakovlev was accused of violation of Party's rout during collectivization and arrested. The investigation of his activities provoked inspections in all structures patronized by him, including CSRLI. Moreover, several above mentioned prompting scientists and public figures who sympathized with the ideas of Chizhevsky (Semashko, Tsiolkovsky, Lazarev, Platonov, Kareev, Krasin, Lunacharsky, Durov, Ivashentsov) — to the middle of 30ies one after another went off stage of public activity or even died....



Fig. 17. Foreign Certificates of Honor conferred upon A.L. Chizhevsky. Photo by A. Semashko [4]



Fig. 18. A proponent of A.L. Chizhevsky's ideas — N.A. Semashko

On this background the attacks from envious part of scholarly community, which previously were refuted, became more dangerous. Envy is a great factor in human development, although very often negative one by its overall effect. The aggressive and envious competitors of Chizhevsky were brothers Zavadovsky Boris Mikhailovich (1895–1951) and Mikhail Mikhailovich (1891–1957). The biographers of Chizhevsky, especially those of late 80ies and 90ies, sometimes painted their portraits in black tones

exclusively, exaggerating their negative characteristics and presenting them as pseudo-scholars, which obviously was not the truth. Both Boris and Mikhail (fig. 19) were quite serious scientists with some considerable achievements and even with priority in some aspects of Zoology and other branches of Biology and applied cattle breeding.

It is enough to mention that B.M. Zavadovsky was one of the pioneers of Endocrinology in animal breeding and authored priority experimental studies on the role of thyroid gland in animal behavior (1919). His elder brother M.M. Zavadovsky was a pupil of the outstanding geneticist N.K. Kol'tsov. M. M. was gifted systemic biologist who first coined the term «Biotechnology» (1932), which later entered into broad global use. In addition, he authored the breakthrough article of 1933, where he developed a concept of «plus-minus interactions» — one of the earliest known formulations of servomechanism principle in pituitary control of peripheral endocrine glands and obviously one of the first founding stones into basis of Biocybernetics [49–50]. Both brothers insisted that it is possible to increase the productivity in future Soviet livestock production by means of artificial endocrine influences on agricultural animals. Candidly speaking, nowadays, 90 years after their statements we can see that it was successfully done, and hormonal methods really were and still are accepted worldwide! Another matter is a quality of animal products obtained from such hormonally treated domestic animals. Nevertheless, it was the rivalry for big investments and the precariousness of their own



Fig. 19. Opponents of A.L. Chizhevsky: Left — B.M. Zavadovsky, right — M.M. Zavadovsky

situation in the face of a system inclined to punish «the remnants of the old regime», which made them hostile to A.L. Chizhevsky [11, 51]. Also one need to bear in mind the specific cultural and educational level of those to whom the system entrusted to be supreme judges in scholarly disputes — all that circumstances prompted the brothers not to disdain with any means of struggle. For Zavadovsky brothers A.L. Chizhevsky was a direct competitor conflicting for funds and benevolence of Soviet leaders of agriculture. To 1930, the experimental zoological laboratory created by M.M. Zavadovsky at Moscow Zoo (from the very beginning alternative to Durov's corner lab, where A.L. Chizhevsky worked) was joint to the same system of applied agricultural science, as the A.L. Chizhevsky's CSRLI. Moreover, the biographies of the brothers, sons of a reach landowner and priest's daughter hardly were better credentials for them, than the biography of the son of a Red military A.L. Chizhevsky. That is why brothers decided to attack, not waiting until A.L. Chizhevsky's lab would gain more results that are promising. Therefore, B. M. as a director the All-Union Institute of Animal Breeding organized the first assaults on new laboratory few months after its opening — in March and September of 1932. The opponents, including a physiotherapist Mikhail M. Anikin, an enthusiast of ozone therapy, insisted that all positive effects of Chizhevsky's chandelier could be explained by banal ozone production known for a long time, so they are devoid of novelty [10–11, 51–53]. B.M. Zavadovsky, as Chizhevsky later reminded in his memoir books, used during discussions not only scientific, but also political arguments, attacking author for his earlier non-Marxist publications about solar control over historical process and even reminding the word «God» written with a capital letter «G» in the verses published by young Aleksandr Chizhevsky! [10]

A.L. Chizhevsky, however managed to prove that ozone was absent among the acting factors of his aeroionization, where leading role belonged to oxygen-containing anions. First attacks were repelled due to reference to recent encouraging decree of Soviet Government (issued in April 1932) about the works by Prof. Chizhevsky.

Than B.M. Zavadovsky (who entered All-Union Communist Party of Bolsheviks in the same 1932) used «heavy artillery»: On the wave of campaign against recently arrested protector of A.L. Chizhevsky's lab ex-People's Commissar Y.A. Yakovlev, he wrote in 1935 an anti-Chizhevsky letters to central body of Bolshevik party — a newspaper «Pravda». The titles of papers were very offensive: «Against the scientific trash» and later «An Enemy under the Mask of a Scholar». He not only accused A.L. Chizhevsky in lack of competence in natural science, dilettantism and jumping to instant conclusions without appropriate experimental data, but also portrayed him as enemy of Soviet power; showed him as a part of the Yakovlev's group of recently revealed pests of the socialist reorganization of agriculture, which was in fact a direct deceitful denunciation [10–11, 51–54]. By the way, the irony of fate is that B.M. Zavadovsky himself, although eventually won over A.L. Chizhevsky «victory» in 1934–37, ousting him away from Woland's friendly hug, just few years later was

also accused of secret sympathy for Genetics and in a mortal sin of «departure from K.A. Timiryazev's and I.V. Michurin's teachings». He was criticized by above mentioned T.D. Lysenko and I.I. Present in formulations, almost identical to his own criticism on A.L. Chizhevsky, and removed from all official posts (1948) [55]. Woland does not keep eternal sympathy for one or another of the Masters...

To the moment of that attack on CRSLI creative activity of A.L. Chizhevsky already gave some very important fundamental and practical results. On 29 August 1932, he published together with a close co-worker from CSRLI — a biophysicist Leonid Leonidovich Vasil'ev (1891–1966) — a pioneering paper on the electrical properties of moving blood and showed the importance of electric charge for its rheological properties (volume issued in 1933) [56]. In fact, A.L. Chizhevsky and L.L. Vasil'ev were the first to carry out research of the electromagnetic properties of erythrocytes in circulating blood. Chizhevsky continued these studies later (being in GULAG and exiled) — and demonstrated that these properties support some dynamic structure of the normal laminar blood flow. Therefore, he is a pioneer in Biophysics of microcirculation: He suggested an explanation for the mechanisms of «rouleau» formation and other pre-static phenomena in microcirculatory bed, which is still in broad use for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test everywhere. Interestingly, his co-author L.L. Vasil'ev (fig. 20), alumnus of Petrograd University, later on studied biophysical basis of psychophysiological phenomena and conducted pioneering scientific research in telepathy, started in late 20ies together with A.L. Chizhevsky. L.L. Vasil'ev became renown scholar, collaborated with applied military science and also achieved a publicity of gifted popular science writer. Although his works in Parapsychology were severely criticized by the orthodox representatives of so-called «Pavlovian neurism», he was elected Corresponding Member of the Soviet Academy of Medical Sciences.

The early 30ies were characterized by broad interest to science and innovations, the creative energy of Soviet people displayed very brightly. In those years talented amateur researchers and enthusiastic inventors who worked outside the officially recognized science, were drawn to the well-known and successful examples of A.L. Chizhevsky and K.E. Tsiolkovsky, they wrote letters in search of support from self-taught people who overcame the distrust of academic circles. A similar letter A.L. Chizhevsky received from the Kazan physician and bacteriologist Sergei Timofeevich Vel'hover (1887–1942), who was impressed by his heliobiological concept. S.T. Vel'hover obtained data about cyclic metachromasy in bacteria, related to phases of solar electromagnetic activity and able to alter pathogenicity of Corynebacteria and other microorganisms. A.L. Chizhevsky supported these studies and in fact was their scientific supervisor. He made a decisive contribution to the conceptual interpretation of Vel'hover's discovery, inspired him by his theory of the «earthly echo of solar storms» and attributed this phenomenon a great conceptual significance, since he saw in microorganisms one of the bridges between the solar activity and processes in the biosphere, affecting the fate of



Fig. 20. The researchers, attracted and inspired by A.L. Chizhevsky, co-authors of his discoveries: Left — L.L. Vasil'ev [57], right — S.T. Vel'hover [58]

mankind, for example, epidemics. The phenomenon is still known in world science as Chizhevsky — Vel'hover effect [58].

In the end of 1932 Chizhevsky patented a new method of electrocolorization by means of sedimentation of ionized particles of dye on metallic objects [18]. The patents for electrostatic crushing of liquids (1932) and later (1938) — for electrostatic spray painting method — were purchased from the USSR and implemented by car industry. In fact, millions of cars worldwide are still painted according the modifications of method originally invented by A.L. Chizhevsky [11]. Another applied result of his studies in aeroionization was a new method of electric high-voltage defrosting for aviation (patent pending of 1937). It turned out that aeroionization also can precipitate dust and microorganisms from the air, which made it possible to use aeroionizers as a new means of air conditioning and was used during the construction of the Moscow metro (patent pending of 1938) [2, 10–11, 51–52].

Nevertheless, the assault from B.M. Zavadovsky and other opponents was serious, moreover, some positions of CSRLI looked fragile. A.L. Chizhevsky never graduated from any professional school of natural science. He was genius producer of fruitful ideas and concepts, bright humanitarian scholar, paradoxical inventive engineering mind, talented popularizer of science capable of capturing people. He had a good command of social technologies to achieve the publicity of his research. At the same time, he definitely was not qualified scientific administrator. The routine scientific work in several remote spots joined under the name of his CSRLI was partially out of his everyday control. Some employees kept animals and conducted observations at home;

their protocols were far from high standards of academic science [53–54, 59].

The government created in 1934 a commission for the evaluation of the works in CSRLI in order to check the foundations of criticism from B.M. Zavadovsky. The members of commission were 15 scholars representing Agricultural Sciences, Biology, Physics and Medicine. The scientific reputation of them was quite high, especially as regards to several members, like leading Soviet physiologist of late 30ies Ivan Petrovich Razenkov (1888–1954) and world famous physicist Abram Fyodorovich Joffe (1880–1960). They were the chairpersons of the commission in different periods of its function.

Some modern historians of science, like E.S. Levina [53–54], insist that the result of the work of that commission finally could be much more favorable for A.L. Chizhevsky and his laboratory, than it actually turned out. At least, only 8 out of 15 members of commission voted for negative conclusion and supported A.L. Chizhevsky's dismissal. Perhaps, if the head of laboratory preferred another strategy of defense, it could turn other way. E.S. Levina writes: «*The analysis of the materials makes it possible to suggest that the reason for the unrealized outcome of A.L. Chizhevsky's research programme during his life should be considered not only the social background of the period of the first socialist construction five-year plans, or the tragic circumstances of his personal fate (as it is commonly believed), but also the completely objective difficulties in achieving mutual understanding and effective cooperation for solving the most complicated interdisciplinary research, which were not overcome by the programme manager — director of CS-*



Fig. 21. Investigators of CSRLI activities: Left — I.P. Razenkov, right — A.F. Joffe

RLI A.L. Chizhevsky. The position taken by Chizhevsky in this conflict looks erroneous. Not trusting the commission, he completely avoided scientific discussions, refusing to participate in the meetings despite repeated invitations and even demands to appear. At the same time, judging by the surviving transcripts and letters to him from the lab employees (actually left to their fate!), there were scientists sympathizing to the Laboratory in the commission, and the situation did not seem hopeless at all.... Essentially, the author of the idea of aeroionization made it easier for his pogrom makers, delaying the implementation of his scientific programme for a long time» [53]. A.L. Chizhevsky was much closer to noble standards of classic scholarly community, than many of his opponents, which formally belonged to refined professional scholars. That is why he abstained from political arguments in early phase of discussions, unlike many of his attackers. After first Zavadovsky's accusations in anti-Marxist historical positions, he even published in «Pravda» a letter with self-criticism of his own heliotaraxy theory and with renunciation of the leading role of the Sun in the history of society (17 January 1932) [11, 51–52]. That was a cessation of Master to Woland, understandable in atmosphere of total ideological dictate and fear. Nevertheless, maybe Master felt that manuscripts do not burn? However, in foreign literature he still published in that period papers based on theory of heliotaraxy, e. g. [44–48], so his opponents have got and gladly used the motive to accuse him of insincerity and double-dealing, if not in the betrayal of the socialist homeland. Moreover, later, in the decisive moment of polemics with the commission, Master accepted the rules of Woland's game... A.L. Chizhevsky did not attempt to convince his opponents by scientific discussion. Perhaps, he did not rely upon their objectiveness. Instead, he published in «Pravda» a letter titled: «Reply to the angry opponent» and wrote sever-

al letters to Council of People's Commissars, to Committee of Party Control, to Supreme Council of the USSR (with the help of extremely popular social figure, People's Deputy, the Hero of Soviet Union polar pilot Mikhail Vasil'evich Vodopianov, 1899–1980). B.M. Zavadovsky responded with third article of 30 June 1936 in «Pravda» titled «The Immense Arrogance of the Pseudo-Professor Chizhevsky» [11, 51–52]. Then, A.L. Chizhevsky in his letter of 1938, addressed to the executioners (the People's Commissar of Internal Affairs, N.I. Yezhov and the USSR Prosecutor General A.Ya. Vyshinsky, whose names sound odiously for contemporary readers). A.L. Chizhevsky, trying to hit opponents with their own weapons, affiliated the members of commission, checking the work of his laboratory, with the name of imprisoned and shot ex-People's Commissar of Agriculture M.A. Chernov (1891–1938), who signed on 7 July 1936 the decision of CSRLI closure. A.L. Chizhevsky wrote «I ask and strongly insist that a serious investigation be assigned to my case, and the perpetrators — the accomplices of Chernov and Co in solidarity with his acts of sabotage, for bringing false information to the Government of the USSR were brought to severe judicial responsibility» [54]. However, Master had not enough of mastership in the field of Woland's games. Final point in evaluation of CSRLI put A.F. Joffe. The eminent physicist (most probably, irritated and worried with counter-attacks from Chizhevsky against decisions of commission), in May 1940 wrote a letter to government in order to confirm negative conclusions of the commission, announced a month earlier, but still discussed. He wrote (also in that typical Woland's style of epoch): «Prof. Chizhevsky does not possess either knowledge of Physics or a knowledge of the fundamentals of Biology, as a result of which his leadership of the laboratory results in completely incorrect formulation of experiments that ensure their results in advance. In the public rela-

tion prof. Chizhevsky is a figure that dishonors the community of Soviet scientists. Shameless self-advertisement, illiteracy and scientific dishonesty, appropriation of other people's achievements, Khelestakovism — these are the features that determine the career of prof. Chizhevsky. The senseless and ideologically harmful «theory» that revolutions, epidemics among mankind and animals, people's movements — are determined by sunspots, brought to prof. Chizhevsky unenviable popularity in the reactionary circles of France, where he published these «studies». Along with these outrageous and harmful features of the «scientific» activity of prof. Chizhevsky, the commission could not find any useful result or even a hope for a successful future result of the work at prof. Chizhevsky's laboratory. Therefore, I consider the proposal of the commission to eliminate prof. Chizhevsky from the scientific leadership, the closure of practical experiments with zero result and the concentration of works on the effects of ions on the body in those biological laboratories working under serious scientific guidance» [54, 59]. Nowadays, 77 years later, appreciating both these great scholars, we can just say that Woland could very skillfully manipulate the Masters, separating them and inciting against each other.

The CSRLI was closed, but «collective Woland» did not apply any severe sanctions against the disgraced Chizhevsky. Moreover, the value of his applied inventions was not put under any doubts: In 1938 he was officially invited to work as a leading scientist of the «Aeroionification lab», group of scientists and engineers, involved in communal hygienic part of the very ambitious state financed project. It was construction of the huge «Palace of Soviets» in the centre of Moscow. The unique building, a fruit of international architectural contest, future heart of Soviet democracy had to be equipped with Chizhevsky's chandeliers and use electroionization for air conditioning. The Palace (fig. 22) promised to be the highest building on the Earth (495 m). On the top of the Palace there should be the statue

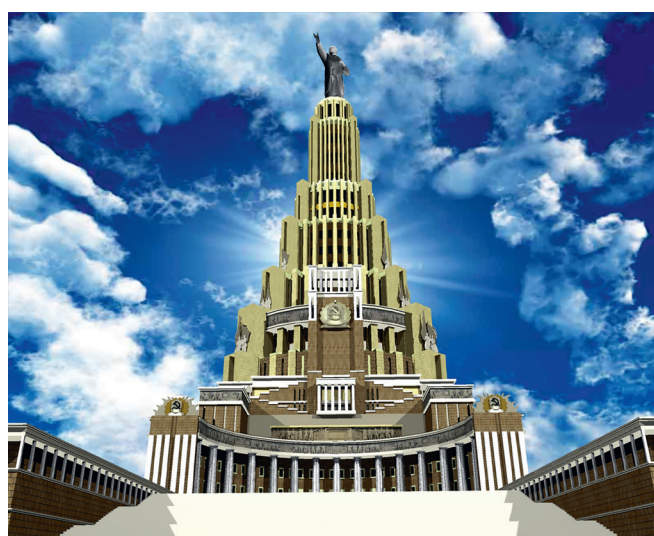


Fig. 22. The general view of the Palace of Soviets according architectural project by B.M. Iofan et al.

of V.I. Lenin of 100 m height by leading Soviet sculptor-monumentalist Sergei Dmitrievich Merkurov (1881–1952), who made Lenin's post mortem mask and the largest monuments to I.V. Stalin in history. A.L. Chizhevsky was in friendship with this Master, and Merkurov recommended to employ him in the team of the project [60]. Vice-Director of the project was G.B. Krasin — brother of above mentioned L.B. Krasin, familiar with A.L. Chizhevsky's works since early 20ies. He also supported his employment.

To make a Master working hard under constant fear, that was another Woland's trick. The project by winners of competition, renown architects B.M. Iofan, V.A. Schuko and V.G. Gelfreich was very advanced technologically and pretty futuristic. It was not surprising that futurist A.L. Chizhevsky joined this team with enthusiasm. In addition, during 1938–1941 part time he worked at the Department of General and Experimental Hygiene of the 3rd Moscow State Medical Institute and in Leningrad State Pedagogical Institute. He wrote in Moscow and in 1938 published in Paris one of his main monographs, which will be issued in Russian only much later, posthumously and under different title [61–62]. This episode closely resembles the Bulgakov's Master and his novel, written secretly [12], so V. Basha even compared A.L. Chizhevsky and Bulgakov's hero in her article about Soviet scholar [60]. In 1939, A.L. Chizhevsky reached the apotheosis of his international recognition. On 11–16 September 1939 he was elected Honorary President of the 1st World Congress in Biophysics and Cosmic Biology in New York (in absentia). The Congress adopted special memorandum about his scientific merits, legacy and global priority in several fields and nominated him for the Nobel Prize, although officially, according the Nobel Prize charter a congress like that had not the right of direct Nobel nomination. In the memorandum, the scholars (among them was father of Biophysics — J.-A. D'Arsonval) postulated «Due to the genuinely novel ideas, the breadth of coverage, the courage of synthesis and depth of analysis, the works by Professor Chizhevsky put him at the head of the biophysicists of the world and made him the true Citizen of the world, for his works are the property of Mankind». Congress emphasized that the scientist's multifaceted activities personify «for us, living in the 20th century, the monumental personality of Leonardo da Vinci» [2, 11]. Alas, that hardly was a stronger criterion of scholar's value for domestic administrators of science then the ideological loyalty.

On 22 June 1941, Nazis attacked the Soviet Union. The works related to construction of the Palace of Soviets stopped (and later its fundament and carcasses demolished for military needs). In November enemy approached to Moscow. The Maly Theatre, where Chizhevsky's wife worked, had to evacuate to Urals. A.L. Chizhevsky who already suffered in his age of 44 from the ischemic heart disease and was not as good soldier, as in his heroic youth of a St. George's Cross Cavalier, also was evacuated with her. On the way to Chelyabinsk in a train, he committed a fatal carelessness, which changed his entire subsequent life. That was a talk to occasional travel companions (one of them was a homoeopathist, who earlier helped him with



Fig. 23. Watercolor paint by A.L. Chizhevsky with Ural landscape and his autograph, created in Ivdel'lag, 1944 [66]

a brochure publication). The catastrophe happened because of one phrase pronounced by A.L. Chizhevsky while train passing by a small station with an anti-Nazi slogan on the fronton of its railroad terminal. The slogan was «Kill a German!», which provoked A.L. Chizhevsky for a loud note that «Not every German is an enemy, it's a nation of high culture». That was enough for two denunciations, but that papers did not have any immediate consequences. Soon after arrival to Chelyabinsk, where he employed as a scientific consultant of Regional Hospital, administration supplied spouses Chizhevsky with a good large apartment. They kindly decided to share it with a homoeopathist doctor, also evacuated from Moscow and travelled in the same train. That particular person after several months of living with Chizhevskys submitted the third denunciation against scholar with a fantastic description of A.L. Chizhevsky signaling to German airplanes at the railroad station of Schelykovo [60].

On 21 January 1942 A.L. Chizhevsky was arrested and falsely accused of anti-Soviet conspiracy and pro-Nazi agitation. On 13 March 1943 he was sentenced for 10 years and in fact imprisoned for 8 years, and later exiled for another 8 years. First, since 29 August 1943 he was in North Urals (at Ivdel'lag), then after a short stay in so-called «sharashka» — a privileged closed research lab for imprisoned scientists at Kuchino near Moscow (1944-45), where he studied new methods of wound treatment with aero-ions, Chizhevsky returned to the remote giant camp of Karlag in Kazakhstan. In spite of terrible circumstances, the scholar continued

his struggle for life and for ability to create: He tried to get elementary conditions for scientific work, risking violating regime and irritating camp administration with his letters, and finally was lucky to have some help from a deputy-chief of his camp, Lieutenant-Colonel Aleksandr Leonidovich Slyusarenko, who respected imprisoned «namesake-academician», returned his books, sent his papers to Moscow and even allowed him to live separately from other prisoners in a small room. Fortunately, medical knowledge helped «prisoner # SG555» to survive: He was able to get a job in the camp medical facility and even do some research in the field of hematology. A.L. Chizhevsky made in prison and exile several innovations, for example electric filter-mask for the protection of miners and a method for concrete amelioration based on aeroionization technology. This period of his life is described in details by several biographers we cited above [63–65]. He wrote during 15 years many verses (published posthumously and not in full) and painted several hundred of pictures and drawings (exhibited also posthumously) [66–67] (fig. 23).

When A.L. Chizhevsky's sentence elapsed, he continued his research being exiled on 7 January 1950 to Karaganda (Kazakhstan) on settlement, far away from the main academic centers. He devoted this period to studies in flow structure of moving blood (together with mathematicians P.G. Tikhonov and G.N. Perlatov, whom both he met in prison) and after liberation in 1954 even asked officially to prolong the term of his exile «because the programme of local research has not yet been com-



Fig. 24. A.L. Chizhevsky during microscopic studies in Karlag (1949) [66]

pleted». Between 1950 and 1958 he published a cycle of papers in peer reviewed medical journals devoted to electric properties of circulating blood [68–73].

A.L. Chizhevsky [fig. 24] tried to use electric properties of blood in diagnosis, including early cancer reveal, studied their age dependence. Also he insisted on importance of restore of electric properties of conserved blood and made significant contribution into studies of pre-static phenomena pathogenesis. In Karaganda he worked as a consultant on aeroionotherapy [74] and head of the laboratory of blood structural analysis and dynamic hematology in the Karaganda Regional Clinical Hospital, also he employed at the laboratory of the Karaganda Regional Blood Transfusion Station, and until 1955 collaborated with clinical laboratory of Karaganda Regional Oncological Dispensary. In plus he worked as a senior research scientist at the Karaganda Coal Research Institute. In 1958, Chizhevsky returned to Moscow where he published several books on aeroionification of buildings and on blood Biophysics, based on previous studies [75–77]. Almost all his archive was fortunately saved, but not his former apartment. He lived with his wife in «Moscow» hotel, having no flat until 1963. In 1962, he was rehabilitated, but partially: Soviet power still did not trust him, even after exposing the crimes of Stalin's regime at the 20th Congress of the CPSU in 1956. In Moscow A.L. Chizhevsky worked in applied science and engineering: He was a consulting scientist, later — Chief of laboratory and finally — Deputy-Head in aeroionization at the state trust with

prosaic name «Soyuzsantekhnika», a large central projecting and inculcating institution responsible among other matters for ventilation and air conditioning in Soviet building industry [2, 10–11].

During the imprisonment and exile, A.L. Chizhevsky divorced his former wife T.S. Roschina-Tolstaya (1951) and married two more times. In Karaganda, his wife was Anna Mikhailovna Taranets (1912 —?), and after 1960 he married Nina Vadimovna Engelhardt (in first marriage Perishkol'nik), 1903–1982, whom he met much earlier (1945 or 1947), being still in Karlag. She was serving a sentence for her failed attempt in 1924 illegally leave the USSR. Spouses of A.L. Chizhevsky, first of all — T.S. Roschina-Tolstaya and, especially, N.V. Engelhardt played an outstanding part in the preservation of his scientific and artistic archives and in the fact that after the A.L. Chizhevsky's death his works were broadly published and exhibited [2, 8, 10, 12, 60, 66].

The significance of A.L. Chizhevsky's works for Medicine is essential. His heliobiological concept is now a basis for understanding of meteoropathy (weather dependence of human mood and diseases). In addition, it was important contribution in the biorhythmic aspects of the doctrine of reactivity. In the year of his 120th jubilee Nobel Prize in Medicine went to the scientists who discovered the genetic basis for sensitivity of our internal biorhythms to solar ones [78].

Besides, A.L. Chizhevsky discovered and experimentally investigated the opposite influence of positively and negatively charged atmospheric ions on the cells and organisms and applied this phenomenon in Physiotherapy and Communal Hygiene. He invented and inculcated in building and industry his «chandelier» for artificial aeroionization, as well as new applied methods of spray production, air cleaning, electrocolorization and defrosting, which improved the conditions of living and labor in different kinds of industry. Together with a S.T. Vel'hover he discovered cyclic metachromasia in bacteria depending on solar activity [79]. He was also a gifted poet, clever and deep memoirist [10] and bright popular science writer [80], a prolific philosopher in the spirit of Russian Cosmism and original painter. He was elected as a member of 18 Academies in many countries and enjoyed a membership of 30 scholarly societies and editorial boards. A.L. Chizhevsky died from laryngeal cancer in Moscow on 20 December 1964 at 8 a. m. and buried at Pyatnitskoe cemetery. Next to him lies his last wife (fig. 25).

Nowadays the Museum of Chizhevsky functions in Kaluga, where one can see also a bronze monument to him. A minor planet, two streets in Karaganda and Kaluga and one of the Aeroflot's jet planes — were named after this outstanding Solar Scholar.

In Belgium, «International A.L. Chizhevsky's medal» is awarded to the best young researchers of cosmic weather. In Sorbonne his bas-relief in included into gallery of the great scientists. In 1997 the State Bank of Russia portrayed A.L. Chizhevsky on memorial silver coin.

Analyzing the scientific literature of last decades, we can find a lot of confirmations for data, first obtained by A.L. Chizhevsky and/or for concepts first coined by him. These



Fig. 25. A. L. and N.V. Chizhevsky together — in life [8] and after death [81]

papers came from many countries. Among them it is worth to mention early works by I.I. Nikberg et al. [82], whom Master inspired personally [8] and later studies of many domestic [83–86] and foreign [87–89] scientists. They not only confirm the original data by A. L. Chizhevsky via modern meta-analysis

methods, but also demonstrate their correct extrapolation on the historical events occurred after A.L. Chizhevsky's studies. Moreover, new mechanisms of biological effects of negative aeroions — via peroxidation, superoxide anion bactericidal effect and alteration of mitochondrial function were reported recently, which fit with the concepts and suggestions of A.L. Chizhevsky, coined long ago.

Yet, the personality/legacy of A.L. Chizhevsky still was not comprehensively analyzed in foreign literature, and many papers of previous periods are biased to negative or positive sides, because of supravivally and posthumously happened political quarrels around him and his ideas [91]. Author wrote this paper in order to give foreign readers as objective brief scientific biography of Russian scholar, as possible. Now, in 120th year of A.L. Chizhevsky's birth, in spite of all tragic pathos of his fate: That of Master in the hands of Woland — we nevertheless consider him one of the most inspiring sunny figures in the history of domestic science. Power is transient, and Science is eternal.

ACKNOWLEDGEMENT

Author is very grateful to art scientist, holder of unique book collection and bibliographer Vladimir Petrovich Tyukin for valuable materials and advises used in preparation of this article.

No conflict of interest to declare. The whole work was done by single author.

REFERENCES

1. Чурилов Л.П., Чурилов И.Л. Русский космизм как прививка от постгуманизма. По поводу книги Дж. Янга «Русские космисты» (Young, George M. The Russian Cosmists: The Esoteric Futurism of Nikolai Fedorov and His Followers. New York: Oxford University Press, 2012). *Biocosmology and Neo-Aristotelism*, 2013; 3 (3): 489–515.
2. Ягодинский В.Н. Александр Леонидович Чижевский. М.: Наука, 1987.
3. Государственный музей истории космонавтики им. К.Э. Циолковского. 120 лет со дня рождения А.Л. Чижевского. Интернет-ресурс, URL: <http://www.gmik.ru/blog/2017/02/07/120-let-so-dnya-rozhdeniya-a-l-chizhevskogo/> (дата обращения: 30.06.2017).
4. Иванов Д. В гостях у гения. Интернет-ресурс, URL: <http://www.russkiymir.ru/media/magazines/article/99802/> (дата обращения: 30.06.2017).
5. Федор Мефодьевич Шахмагонов. Интернет-ресурс, URL: <https://kopilkaurokov.ru/vneurochka/presentation/priezientatsiiaiproiektunatiemufmshakhmaghonov> (дата обращения: 30.09.2017).
6. Циолковский К.Э. Ум и страсти. Воля вселенной. Неизвестные разумные силы. М.: МИП «Память», Российско-Американский Университет, 1993.
7. Морозова Л. Георгиевский крест Александра Чижевского. Весть, 19 августа 2016 г. URL: <http://www.vest-news.ru/article/85076> (дата обращения: 30.09.2017).
8. Никберг И.И. Александр Леонидович Чижевский (к 120-летию со дня рождения). *Диабет. Образ жизни*. 2017; 1: 34–7.

9. Чижевский А.Л. Физические факторы исторического процесса: влияние космических факторов на поведение организованных человеческих масс и на течение всемирно-исторического процесса, начиная с V века до Р. Хр. и по сие время: краткое изложение исследований и теории. Калуга: 1-я Гостиполитография, 1924.
10. Чижевский А.Л. Вся жизнь. Годы и люди. М.: Сов. Россия, 1974.
11. Субетто А.И. Ноосферный прорыв России в будущее в XXI веке. СПб.: Астерион, 2010.
12. Ягодинский В.Н. Поиск потомков и близких семьи Чижевских. Интернет-ресурс, URL: <http://kosmist.ru/potomki.html> (дата обращения: 30.09.2017).
13. Bulgakov M. The Master and Margarita. Transl. by M. Glenny. Collins & Harvill Press Publishers: London, 1967.
14. Чижевский А.Л. Эпидемические катастрофы и периодическая деятельность Солнца. М.: Изд-во Всероссийского об-ва врачей-гомеопатов, 1930.
15. Чижевский А.Л. О влиянии ионизированного воздуха на восстановление резистентных сил организма вообще и на течение легочных заболеваний в частности. Врачеб. дело (Харьков). 1931; 1–2: 37–47.
16. Чижевский А.Л. Письмо Совнаркому СССР: О передаче изобретения в распоряжение трудящихся СССР. Соц. земледелие, 1 апреля 1930 г.
17. Чижевский А.Л. Влияние искусственной ионизации воздуха на организм животных. Техника соц. земледелия. 1931; 6: 16.
18. Чижевский А.Л. Устройство для ионизации газов и жидкостей. Вестн. комитета по изобретательству. 1931; 12: 62, 95.
19. Проблемы ионификации. Под редакцией А.Л. Чижевского. Воронеж: ЦНИЛИ. 1933–1934; Тт. 1–3.
20. Шноль С.Э. Герои и злодеи российской науки. М.: Крон-пресс, 1997: 165–88.
21. Tchijevsky A.L. Effet des facteurs physiques de la nature sur les elements nerveux et sur l'activite nerveuse des animaux et de l'homme. Rapport presente au Laboratoire de Zoopsychologie. P. 1–70. M., 1925. Voir: *Traité de climatologie biologique et medicale* (Paris) 1925; 1: 672.
22. Tchijevsky A.L. Über die Wechselbeziehungen zwischen der periodischen Tätigkeit der Sonne und den Cholera und Grippe Epidemien. *Deutsch-Russische Medizinische Zeitschrift* (Berlin). 1927; 3 (9): 501–18.
23. Tchijevsky A.L. Sun-spot and History. *Bulletin of the New York Academy of Sciences*, 1928.
24. Tchijevsky A.L. Physical factors of the historical process. Translated by V. P. de Smitt. Presented on Annual meeting of American Meteorological Society, December 1926. *Cycles*, 1971; 1: 11–27.
25. Tchijevsky A.L. Kosmische Einflüsse, die Entstehung und Verbreitung von Massenpsychosen begünstigen. *Deutsch-Russische Medizinische Zeitschrift* (Berlin). 1928; 3: 101–31.
26. Tchijevsky A.L. Über die Veränderung der Nervenerregbarkeit unter dem Einfluss der Percturbationen in der auBeren chemisch-physikalischen Umwelt: Versuch zum Studium der Kollektiv-Psychoneurologie. *Deutsch-Russische Medizinische Zeitschrift* (Berlin) 1928; 8–9: 431–52 & 501–18.
27. Tchijevsky A.L. Über die Periodizität des europäschen Typhus recurrens. *Deutsch-Russische Medizinische Zeitschrift* (Berlin). 1928; 12: 685–95.
28. Tchijevsky A.L. La radiation cosmique comme facteur biologique. Resultats des recherches expérimentales de l'influence de la radiation cosmique, solaire et astrale sur les cellules et les tissus. *Bulletin de l'Association internationale biocosmique* (Toulon). 1929; 13: 245–50.
29. Tchijevsky A.L. L'application possible de quelques radiations cosmiques dans les buts theurapeutiques. *Astrosophie* (Carthage). 1929; 4 (3).
30. Tchijevsky A.L. Influence des oscillations diurnes et mensuelles de l'activite solaire sur les modifications de l'excitation nerveuse. *Comptes rendus des seances de l'Academie des Sciences de Paris*. 1928; 187 (2): 154.
31. Tchijevsky A.L. Cosmic Energy as a Factor in Human History. *The Seer* (Cathage). 1930; 1 (1): 37.
32. Tchijevsky A.L. Les forces excitatrices du Cosmos et notre conduit. *Bulletin de l'Association internationale biocosmique* (Toulon) 1930; 14: 285.
33. Tchijevsky A.L. The correlation between the variation of sun-spot activity and the rise and spreading of epidemies: Rapport le 17 octobre 1930. XIII Congresso international de Hidrologia, Climatologia e Geologia medicas. Programa des Sessoes Scientificas, 2 sessao, Lisboa, 1930: 5.
34. Tchijevsky A.L. La Natalité des homnaes et la tension de l'activite solaire. *La Cote d'Azur medicale* (Toulon) 1930; 11 (9): 230.
35. Tchijevsky A.L. Les periodes solaires et la mortalité. *La Cote d'Azur medicale* (Toulon), 1930; 11 (9): 232.
36. Tchijevsky A.L. Les mutations et les accroissements brusques de l'activite solaire (L'electricite atmosferique). *La Cote d'Azur medicale* (Toulon) 1930; 11 (12): 302.
37. Tchijevsky A.L. Influences des variations de l'Activité solaire sur la natalité et sur la mortalité. *Bulletin de l'Academie du Var* (Toulon), 1931; 98: 6.
38. Tchijevsky A.L. L'activité solaire et la mortalité. *Bulletin de l'Academie du Var*, Toulon 1931; 98: 5.
39. Tchijevsky A.L., Ivanchenko S.I. La correlation entre les acces de paludisme (malaria) et le degre de tension de relectricite atmosferique. *Revue de Pathologie Comparée et d'Hygiène Générale*. 1933; 33 (466): 1383–1391.
40. Tchijevsky A.L. Effets de l'activité periodique solaire sur les phénomènes biologique. (publ. sous la direction du Prof.Dr. M. Piery). Manuscript de 1928. *Traité de climatologie biologique et medicale* (Paris). 1934: 1; 576–587.
41. Tchijevsky A.L. L'activité periodique du Soleil et l'ionisation de l'air. *Gazette astronomique. Bulletin mensuel de la Societe d'Astronomie d'Anvers*, 1934; 21 (247): 87.
42. Tchijevsky A.L. Action de l'activité periodique solaire sur les épidemies. *Traité de climatologie biologique et medicale* (Paris). 1934; 2: 1034–41.
43. Tchijevsky A.L. Action de l'activité periodique solaire sur la mortalité générale. *Traité de climatologie biologique et medicale* (Paris). 1934; 2: 1042–46.

44. Tchijevsky A.L. Sur la connexion entre l'activité solaire, l'électricité atmosphérique et les épidémies de la grippe. *Gazette des Hôpitaux*. Paris, 16 Septembre 1936; 109 (74): 1285.
45. Tchijevsky A.L. L'activité corpusculaire, électromagnétique et périodique du Soleil et l'électricité atmosphérique, comme régulateurs de la distribution, dans la suite des temps des maladies épidémiques et de la mortalité générale. *Acta Medica Scandinavica* (Stockholm). 1937; 91 (6): 491–522.
46. Tchijevsky A.L. Über die kosmischen Ursachen von Krankheiten. *Zenit* (Düsseldorf). 1936; 7: 243–251.
47. Tchijevsky A.L. Periodicite de la grippe et du Soleil. *Demain* (Bruxelles). 1936; 11 (10).
48. Tchijevsky A.L. Correlation entre les oscillations de l'activité électrique du soleil et les épidémies de la diphtérie. *Hippocrate* (Paris). 1937; 5 (5): 257–268.
49. Завадовская-Саченко М.М. Памяти моего отца. Интернет-ресурс, URL: <http://www.ihst.ru/projects/sohist/books/os2/286–297.pdf> (дата обращения: 30.09.2017).
50. Завадовский М.М. Некоторые закономерности в гуморальном взаимодействии органов и тканей развивающегося организма. Принцип плюс-минус взаимодействия в развитии особи (предварительное сообщение). *Успехи современной биологии*. 1933; 2 (4–5): 86–103.
51. Калашников М. Обезьяний суд. 2015. Интернет-ресурс, URL: <http://forum-msk.org/material/kompromat/10644469.html> (дата обращения: 30.09.2017).
52. Горбачев В. Повесть о преждевременном. *Litres*, 2010: 258 с. Интернет-ресурс, URL: <https://books.google.ru/books?id=9HKAAGAAQBAJ> (дата обращения: 30.09.2017).
53. Левина Е.С. ЦНИЛИ Наркомзема СССР и история идеи аэроионификации. ИИЕТ РАН. Годичная научная конференция 1997. М.: Янус-К, 1997; 1: 162–6.
54. Зубкова Е., Эдельман О. (под ред. Тольца В.). Казус Чижевского. Радио «Свобода»: программы. История и современность: документы прошлого. 26 марта 2005 г. Интернет-ресурс, URL: <https://www.svoboda.org/a/126860.html> (дата обращения: 30.09.2017).
55. Стенограмма заседаний Августовской сессии ВАСХНИЛ 1948 г. Интернет-ресурс, URL: <http://lib.ru/DIALEKTIKA/washnii48.txt> (дата обращения: 30.09.2017).
56. Васильев Л.Л., Чижевский А.Л. Гипотеза органического электрообмена. Труды центральной научно-исследовательской лаборатории ионификации (Воронеж). 1933; 1: 219–88.
57. Соколовский М.Б. Петербургский Некрополь. Интернет-ресурс, URL: <http://spb-tombs-walkeru.narod.ru/2012/5/4.html> (дата обращения: 30.09.2017).
58. Чурилов Л.П. Микроб и космос: Сергей Тимофеевич Вельховер. Здоровье — основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. 2014; 9 (2): 930–7.
59. Российский государственный архив экономики (РГАЭ), Ф. 7486, оп. 1, д. 872, 240. Ф. 8390, оп. 1, д. 5899. Архив РАН, Ф. 1703, оп. 1, д. 51, 259, 262, 268, 520. Архив РАМН, стенограмма заседания комиссии под председательством И.П. Разенкова.
60. Баша В. Земное эхо солнечных бурь или тюремный роман «ГУ-ЛАГовские Мастер и Маргарита». Интернет-ресурс, URL: http://www.kosmofizika.ru/history/chizh_files/violetta.htm (дата обращения 30.09.2017)
61. Tchijevskii A.L. Les Épidémies et les perturbations électromagnétiques du milieu extérieur... *Collection Hippocrate*: Paris, 1938.
62. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. Изд. 2-е. М.: Мысль, 1976: 368 с.
63. Кузнецова Е.Б. СГ-555 в «присутствии окружающих лиц / Карлаг: по обе стороны «колючки». Сургут: Дефис, 2001: 189–219.
64. Могильницкий В. В долине слез. О великих узниках Карлага. М.: Интернациональный союз писателей, 2017: 493 с.
65. Абдрахманова К.К. Судьбы научной интеллигенции в Карлаге. *Вестн. Томск. гос. ун-та. История*. 2013; 6 (26): 54–62.
66. Машнина А. Какое открытие сделал А.Л. Чижевский в Караганде. *Новости Караганды и Карагандинской области*. 6 октября 2016 г. Интернет-ресурс, URL: <http://www.nv.kz/2016/10/06/126476/> (дата обращения 30.09.2017).
67. Чижевский А.Л. Стихотворения. М.: Современник, 1987: 239 с.
68. Чижевский А.Л. Структурный анализ движущейся по сосудам крови. *Вестн. АН КазССР*. 1951; 8 (12): 58.
69. Чижевский А.Л. Структурные образования из эритроцитов в движущейся по сосудам крови. *Биол. эксперим. биологии и медицины*. 1951; 12: 443.
70. Чижевский А.Л. Ориентация и кинематика эритроцитов в кровотоке. *Изв. АН СССР. Сер. биол.* 1953; 5: 72.
71. Чижевский А.Л. Электрореакция оседания красных кровяных телец (ранняя диагностика). *Клин. мед.* 1953; 31: 60.
72. Чижевский А.Л. Об истинной величине диаметра нормоцита крови человека. *Докл. АН СССР*. 1954; 94 (3): 565.
73. Чижевский А.Л., Трофимов Г.К. Образуются ли эритроцитные монетные столбики вне организма? *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1955; 11: 70.
74. Чижевский А.Л. Аэроионификация зданий. *Вестн. АН КазССР*. 1953; 10 (9): 31.
75. Чижевский А.Л. Руководство по применению ионизированного воздуха в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. Методические указания при пользовании аэроионификационными установками «Союзсантехники». М.: Госпланиздат, 1959.
76. Чижевский А.Л. Аэроионификация в народном хозяйстве. М.: Госпланиздат, 1960: 758 с.
77. Чижевский А.Л. Структурный анализ движущейся крови. М.: АН СССР, 1959: 266 с.
78. Nobel Prize announcements. URL: https://twitter.com/Nobel-Prize?ref_src=twsrc%5Etfw&ref_url=https%3A%2F%2Fhealth.mail.ru%2Fnews%2Fnobelvskuyu_premiyu_po_fiziologii_i_meditisine%2F (accessed 2 October 2017).
79. Чижевский А.Л. Некоторые микроорганизмы как индикаторы солнечной активности и предвестники солнечных вспышек. *Авиационная и космическая медицина: Труды 1-й Всесоюз. конф. по авиац. и космич. медицине*. М.: АМН СССР, 1963: 485–86.
80. Чижевский А.Л. Солнце и мы. М.: Знание. 1963.

81. Тверецкий И.Е. Александр Леонидович Чижевский и его могила. Российский Некрополь. Интернет-ресурс, URL: <http://necropol.org/chizhevskiy.html> (дата обращения 2.10.2017).
82. Никберг И.И. Ревуцкий Е.Л., Сакали Л.И. Гелиометеотропные реакции человека. Киев: Здоров'я, 1986.
83. Владимирский Б.М., Кисловский Л.Д. Биофизика и история. Биофизика, 1998; 43 (5): 757–760.
84. Саакян И.Р., Гогвадзе В.Г., Сирота Т.В., Ставровская И.Г., Кондрашова М.Н. Физиологическая активация перекисного окисления отрицательными аэроионами. Биофизика, 1998; 43 (4): 580–7.
85. Temnov A.V., Sirota T.V., Stavrovskaya I.G., Foigel A.G., Kondrashova M.N. Effect of superoxide in air on structural organization and phosphorylating respiration of mitochondria. *Biochemistry (Moscow)*. 1997; 62 (10): 1089–95.
86. Zhadin M.N. Review of Russian Literature on Biological Action of DC and Low-Frequency AC Magnetic Fields. *Bioelectromagnetics*, 2001; 22: 27–45.
87. Мусаев А.В., Насруллаева С.Н., Зейналов Р.Г. Эффекты солнечной активности на некоторые демографические показатели и смертность в Азербайджане в свете теории А.Л. Чижевского. *Вопр. курортол., физиотерап., лечебн. физ. культуры*. 2007; 3: 38–42.
88. Gumarova L., Cornélissen G., Hillman D., Halberg F. Geographically selective assortment of cycles in pandemics: meta-analysis of data collected by Chizhevsky. *Epidemiol Infect.* 2013; 141 (10): 1–21. doi:10.1017/S0950268812002804.
89. Mikulecký M. Solar activity, revolutions and cultural prime in the history of mankind. *Neuro — Endocrinol. Lett.* 2007; 28 (6): 749–56.
90. Doolaar R. Waves of War 1700–2000. URL: <http://cyclesresearchinstitute.org/pdf/cycles-history/CRI200602-Doolaar-WavesofWars.pdf> (accessed 2 October 2017).
91. Fiks A.P. Alexander L. Tchijevsky: «exquisite poet-philosopher, «creator of new sciences», or «charlatan»? *Caduceus*. 1994; 10 (3): 179–85.

ХРОНОМЕДИЦИНСКИЙ ПОДХОД К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ

© Константин Александрович Шемеровский

Институт Экспериментальной Медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Контактная информация: Константин Александрович Шемеровский — д. м. н., Заведующий Отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова. **Email:** constshem@yandex. ru

РЕЗЮМЕ: Целью работы было изучение роли двух поведенческих актов (сознательный выбор своевременного момента максимального по объему приема пищи и сознательное отношение к своевременности опорожнения кишечника) в генезе одного из главных факторов риска метаболического синдрома — ожирения. Методом хроноэнтерографии и с помощью опросников по изучению основных аспектов качества жизни (самочувствие, физическая активность, настроение) обследованы 40 пациентов кардиологического профиля возрасте от 24 до 76 лет (25 женщин и 15 мужчин), у которых выявляли риск ожирения. Обследован 61 работающий врач в возрасте от 25 до 69 лет по специальным анкетам с учетом качества питания, физической активности, режима сна-бодрствования и качества жизни. Установлено, что нарушение циркадианного ритма дефекации в виде брадиэнтерии может быть диагностировано практически у каждого второго обследованного, считающего себя здоровым и почти у каждого второго пациента с метаболическим синдромом — с ожирением и сердечно-сосудистой патологией. Ключевым патогенетическим механизмом возникновения брадиэнтерии является отсутствие утренней акрофазы дефекации. Установлен существенно более высокий риск ожирения у лиц с брадиэнтерией по сравнению с лицами с эуэнтерией. У лиц с ожирением выявлен сдвиг акрофазы приема пищи максимального объема именно в вечерний период суток. Таким образом, риск ожирения у лиц с метаболическим синдромом зависит от нарушения циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в виде отсутствия утренней акрофазы ритма дефекации, а также от нарушения циркадианного биоритма питания в виде преимущественного приема максимального объема пищи не в дневные и утренние часы, а в вечернее время суток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: циркадианный ритм; кишечник; питание; опорожнение; ожирение.

CHRONOMEDICAL APPROUCH TO METABOLIC SYNDROME

© Konstantin A. Shemerovskii

Institute of Experimental Medicine. 197376, Sankt-Peterburg, ul. Akademika Pavlova, 12D

Контактная информация: Konstantin A. Shemerovskii — PhD, MD, Head of the Department of physiology of visceral systems. K. M. Bykov. **Email:** constshem@yandex. ru

SUMMARY: The goal of the study was to assess the role of two behavioral acts (conscious choice of timely moment of maximum volume of food intake and conscious attitude to the timeliness of bowel) in the genesis of one of the major risk factors of metabolic syndrome — obesity. Method of chronoenterographia and using questionnaires to study the main aspects of quality of life (health, physical activity, mood) examined 40 patients with cardiac profile age from 24 to 76 years (25 women and 15 men) who have identified the risk of obesity. Surveyed 61 doctors aged 25 to 69 years by special questionnaires with regard to quality of diet, physical activity, sleep-wakefulness and quality of life. It is established that the violation of the circadian rhythm of defecation in the form of braenteria can be diagnosed in almost every second surveyed who consider themselves healthy and almost every second patient with metabolic syndrome with obesity and cardiovascular disease. The key pathogenetic mechanism of braenteria is the lack of morning acrophase defecation. Installed significantly higher risk of obesity in individuals with braenteria compared to those with euenteria. In individuals with obesity revealed a shift of acrophase of the meal maximum

it was in the evening period of the day. Thus, the risk of obesity in individuals with metabolic syndrome depends on disturbance of circadian rhythm evacuation of bowel function and the absence of morning rhythm acrophase of defecation, as well as violations of circadian biorhythm nutrition in the form of receiving the maximum amount of food in the evening hours.

KEY WORDS: circadian rhythm; intestines; nutrition; evacuation; obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что основные компоненты метаболического синдрома — ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия — существенно зависят от функционирования органов пищеварения [1–5]. Главными элементами патогенеза метаболического синдрома признаны нарушение пищевого поведения, дисбаланс энтеральных гормонов, дисфункция печени и поджелудочной железы, дисбактериоз толстой кишки [5–7]. По данным Л.Б. Лазебника [5], у пациентов с метаболическим синдромом выявлялась сопутствующая патология: повреждения пищевода — у 72% обследованных, патология желудка и двенадцатиперстной кишки — у 66%, гепатобилиарная патология — у 64%, заболевания поджелудочной железы — у 18%, патология толстой кишки — у 74% обследованных. Толстокишечная патология у больных с метаболическим синдромом проявлялась метеоризмом, абдоминальной схваткообразной болью и упорными запорами, требующими постоянного приема слабительных (74% больных).

Целью данной работы было изучение роли двух поведенческих актов (сознательный выбор своевременного момента максимального по объему приема пищи и сознательное отношение к своевременности опорожнения кишечника) в генезе одного из главных факторов метаболического синдрома — ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом хроноэнтерографии [8–13] и с помощью опросников по изучению основных аспектов качества жизни (самочувствие, физическая активность, настроение) обследованы 40 пациентов кардиологического отделения городского стационара в возрасте от 24 до 76 лет (25 женщин и 15 мужчин), у которых антропометрически вычисляли индекс массы тела. Кроме того, обследован 61 работающий врач в возрасте от 25 до 69 лет (58 женщин и 3 мужчин) по специальным анкетам с учетом качества питания, физической активности, режима сна-бодрствования и качества жизни. Регулярной эвакуаторной функцией кишечника — эуэнтерией — считали такое его функционирование, при котором стул был ежедневным (одно-, двух — или трех — кратным) и частота этой функции составляла не менее 7 раз в неделю [7, 8]. Активность кишечника, при которой частота его эвакуаторной функции была менее 7 раз в неделю, была замедленной от 1 до 6 раз в неделю, считали брадиэнтерией [8–10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушение циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в виде брадиэнтерии было диагностировано у 19 из 40 больных (48%). У кардиологических пациентов с регулярным функционированием кишечника (с эуэнтерией) утренняя акрофаза циркадианного эвакуаторного ритма наблюдалась в 88% случаев. Среди больных кардиологического профиля, страдающих брадиэнтерией, утренняя акрофаза кишечного ритма имела место в 31% случаев. Следовательно, утренняя акрофаза циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника повышает вероятность регулярности этой функции в 2,8 раза.

Удовлетворенность самочувствием на 80–100% (верхний квинтиль) была отмечена у 67% лиц с регулярным ритмом кишечника, но лишь у 25% лиц с брадиэнтерией. Регулярность эвакуаторной функции кишечника повышает вероятность хорошего самочувствия в 2,8 раза.

Среди лиц с эуэнтерией (с регулярным кишечным ритмом) выявлено 12% больных ожирением (индекс массы тела более 30), а среди лиц с брадиэнтерией — 33% больных. Регулярность эвакуаторной функции кишечника понижает риск ожирения у пациентов кардиологического профиля в 2,8 раза.

Самочувствие, физическая активность и настроение у пациентов с регулярным ритмом кишечника (68, 58 и 70% от оптимального) были в среднем на 9% выше, чем у больных с брадиэнтерией: 64, 44 и 61% соответственно.

Неуравновешенность эмоций у лиц с регулярным кишечным ритмом наблюдалась в 2,2 раза реже (17%), чем у кардиологических больных с брадиэнтерией (37%). Следовательно, у пациентов с сердечнососудистой патологией неуравновешенность эмоций, ассоциированная с брадиэнтерией, выявляется почти в 2 раза чаще, чем у пациентов с эуэнтерией.

У кардиологических пациентов с регулярным ритмом эвакуаторной функции кишечника (при эуэнтерии) вероятность хорошего самочувствия, пониженный риск ожирения и уравновешенность эмоций существенно (более чем в 2 раза) выше, чем у больных с брадиэнтерией. У пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы утренняя акрофаза циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника повышает вероятность регулярности этого ритма в 2,8 раза.

Регулярность циркадианного ритма кишечника способствует уменьшению риска метаболического синдрома у пациентов с сердечнососудистой патологией.

Из 61 работающего человека, считающего себя практически здоровым, нарушение регулярности циркадианного рит-

ма эвакуаторной функции кишечника выявлено у 34 (55%). Среди них с бродизантерией I степени (стул 5–6 раз в неделю) было 53%, с бродизантерией II степени (стул 3–4 раза в неделю) — 32% и с бродизантерией III степени (стул 1–2 раза в неделю) — 15% обследованных.

У работающих лиц с регулярным кишечным ритмом его акрофаза была утренней в 77%, а среди лиц с бродизантерией — в 32% случаев. Следовательно, у считающих себя здоровыми лиц утренняя акрофаза циркадианного кишечного ритма повышает вероятность его регулярности более, чем в два раза (в 2,4 раза).

Следует обратить внимание на тот факт, что при случайной выборке лиц, считающих себя здоровыми, в группу лиц с регулярным ритмом кишечника попали преимущественно обследованные в возрасте 25–58 лет (средний возраст около 43 лет), а в группу лиц с бродизантерией — в возрасте 26–69 лет (средний возраст 49 лет). В группе из 27 человек с регулярным кишечным ритмом было 25 женщин и 2 мужчин, а из 34 человек с бродизантерией — 33 женщины и 1 мужчина.

Средняя масса тела у работающих лиц с регулярным ритмом кишечника составляла 62 кг, а у обследованных с бродизантерией — 68 кг. Средний индекс массы тела для лиц с регулярным кишечным ритмом составлял 22,4 кг/м² и не выходил за границы нормы, а для субъектов с бродизантерией — 25,1 кг/м², что свидетельствует о тенденции к избытку массы тела у лиц, считающих себя здоровыми, но с констатированной бродизантерией.

Среди лиц с бродизантерией, считающих себя здоровыми, избыток массы тела (ИМТ от 25 до 27,5 кг/м²) диагностирован у 20% (7 из 34), а ожирение (ИМТ от 27,5 до 40 кг/м²) — у 24% (8 из 34) обследованных (табл. 1). Среди лиц, считающих себя здоровыми, с регулярным кишечным ритмом (с эуэнтерией) избыток массы тела обнаружен у 2 из 27 (7%), ожирение имело место у 2 из 27 (7%) обследованных. Следовательно, риск ожирения у лиц с бродизантерией был почти в три раза (в 3,4 раза) выше, чем у лиц с регулярной эвакуаторной функцией кишечника.

По данным В.И. Мазурова [7], ожирение в возрасте около 50 лет встречается почти в 3 раза чаще, чем в возрасте около 20 лет. Следовательно, повышение риска ожирения под влиянием бродизантерии соизмеримо с повышением этого риска для более старшего возраста.

Следует отметить, что в группе лиц с регулярным циркадианном ритмом эвакуаторной функции кишечника доминировала именно утренняя фаза этого ритма, которая встречалась практически в 3,5 раза чаще, чем вечерняя (21 случай против 6). Однако в группе обследованных с нарушенным (нерегулярным) ритмом этой функции, наоборот, доминировала вечерняя фаза функционирования кишечника, которая встречалась почти в 2 раза чаще, чем утренняя (см. табл. 1).

Исследование качества жизни у лиц, считающих себя здоровыми (табл. 2), позволило выявить существенные различия этого показателя в зависимости от регулярности эвакуаторного ритма кишечника. Так, среди лиц с регулярным циркадианном ритмом верхний квинтиль уровня качества

Таблица 1

Зависимость риска ожирения от частоты стула у лиц, считающих себя здоровыми

Показатель	Частота (и регулярность) стула, раз в неделю	
	7 (регулярный ритм)	1–6 (нерегулярный ритм)
Возраст (средний)	25–58 (43 года)	29–69 (49 лет)
Число лиц (Ж: М)	27 (25:2)	34 (33:1)
Рост (средний)	166 см	164 см
Масса тела (средняя)	62 кг	68 кг
ИМТ (средний, кг/м ²)	22,4 кг/м ²	25,1 кг/м ²
Избыток массы тела (ИМТ>25 кг/м ²)	7% лиц (2 из 27)	20% лиц (7 из 34)
Ожирение (ИМТ>27,5 кг/м ²)	7% лиц (2 из 27)	24% лиц (8 из 34)
Число лиц с утренним стулом	21	11
Число лиц с вечерним стулом	6	23

жизни (от 80 до 100% от максимума) был обнаружен у 15% лиц. Однако среди лиц с бродизантерией высокий уровень качества жизни был лишь у 3% обследованных. Следовательно, у лиц с регулярным ритмом кишечника вероятность высокого уровня показателей качества жизни повышена в 5 раз по сравнению с теми, у кого обнаруживается бродизантерия. И наоборот, среди лиц с бродизантерией неудовлетворительный уровень показателя качества жизни обнаруживался в 3 раза чаще (9%), чем среди лиц с регулярным ритмом кишечника (3%).

Таблица 2

Показатели качества жизни у лиц с регулярным и нерегулярным ритмом стула

Показатель	Частота (и регулярность) стула в неделю	
	7 (регулярный ритм)	1–6 (нерегулярный ритм)
Качество питания (среднее), %	72	68
Качество движения (среднее), %	61	59
Качество сна (среднее), %	69	61
Отличное качество жизни, % лиц	15	3
Низкое качество жизни, % лиц	3	9



Таким образом, брадиэнтерия повышает риск ожирения, а следовательно, и метаболического синдрома, более чем в 3 раза и снижает качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и у лиц, считающих себя здоровыми.

В связи с тем, что брадиэнтерия является функциональным фактором риска метаболического синдрома, одной из целей лечения больных с этим синдромом должно стать устранение брадиэнтерии. Причем ключевым моментом восстановления циркадианной регулярности ритма кишечника является смещение акрофазы этого ритма в оптимальное для этой функции утреннее время.

У лиц с регулярным (циркадианным) ритмом эвакуаторной функции кишечника максимальный уровень возраст-зависимого риска ожирения приходился на возраст 50–59 лет. Однако для лиц с нерегулярным стулом (5–6 раз в неделю) максимальный уровень риска ожирения приходился почти на 10 лет раньше — на период 40–49 лет. Кроме того, величина риска ожирения у лиц 40–49 лет с нерегулярным стулом была (около 35%) почти в 2 раза выше, чем у лиц того же возраста с регулярным ритмом стула (около 15%).

Следовательно, даже самая малая степень нерегулярности ритма стула (5–6 раз в неделю) ассоциирована с существенным повышением риска ожирения (почти в 2 раза), причем в более молодом возрасте по сравнению с возрастным риском ожирения у лиц с регулярным ритмом эвакуаторной функции кишечника.

Сравнительный анализ акрофазы циркадианного ритма питания у лиц с нормальной массой тела (ИМТ до 25 кг/м²) и у тучных лиц (ИМТ 26–36 кг/м²) выявил следующую зависимость.

Оказалось, что вероятность приема пищи максимального объема у лиц с нормальной массой тела была практически одинаковой (около 50%) в дневное (дневная фаза питания от 12:00 до 18:00) и вечернее время (вечерняя фаза питания от 18:00 до 24:00 часов). Однако у лиц с избытком массы тела, и с ожирением максимальный по объему прием пищи доминировал именно в вечернее время (от 18:00 до 24:00), причем у тучных женщин вечерняя акрофаза питания встречалась почти в 4 раза чаще, чем дневная.

Следовательно, можно заключить, что смещение акрофазы циркадианного ритма приема пищи вправо (в вечернее время — после 18:00) ассоциировано с повышением риска ожирения. И наоборот, дневная акрофаза циркадианного ритма питания (а точнее, вероятность дневной акрофазы питания на уровне около 50%) характерна для лиц с нормальной массой тела.

Таким образом, результаты исследования циркадианного ритма питания и циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника у лиц с нормальной и с избыточной массой тела свидетельствуют о том, что поддержание нормальной массы тела (ИМТ до 25 кг/м²) ассоциировано с такими поведенческими привычками, как своевременное (физиологически оптимальное — утреннее) опорожнение кишечника и физиологически адекватное питание преимущественно в дневные

часы. Несоблюдение этих привычек (отсутствие утренней фазы циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника или преимущественно вечерняя фаза приема пищи наибольшего объема) существенно повышает риск ожирения — одного из ключевых факторов развития метаболического синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности феномена циркадианной брадиэнтерии. Нарушение регулярности циркадианного ритма дефекации в виде хронического запора может быть выявлено при недельном мониторинге ритма стула как у лиц, считающих себя здоровыми, так и у пациентов с метаболическим синдромом, страдающих прежде всего от ожирения. Применение метода хроноэнтерографии позволило диагностировать расстройство ритма дефекации почти у каждого второго пациента с сердечно-сосудистой патологией. Очевидно, что помимо специфического лечения больных с метаболическим синдромом, должны быть разработаны специальные рекомендации для устранения функциональной нерегулярности ритма дефекации. Результаты работы свидетельствуют о том, что восстановление регулярного циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника может способствовать понижению риска ожирения почти в 2–3 раза.

С позиций хронобиологии и хрономедицины функциональные расстройства регулярности циркадианного энтерального ритма в виде брадиэнтерии могут быть ассоциированы с накоплением «нежелательных продуктов собственной жизнедеятельности» (по Лазебнику Л.Б. с соавторами, 2014) [6]. Такими «нежелательными продуктами» при метаболическом синдроме, по-видимому, можно считать кристаллы холестерина, регулярное ежедневное выделение которого в норме (по данным академика Климова А.Н.) составляет около 1000 мг в сутки (около 500 мг в сутки с желчными кислотами и около 500 мг в сутки со стеринами фекалий) [3].

Клинические рекомендации по ведению больных [4] предполагают, что для восстановления регулярного ритма дефекации у лиц с метаболическим синдромом, ассоциированным с хроническим запором, необходимо соблюдение не только адекватного диетического питания (увеличение потребления растительных волокон и жидкости) и увеличения физической активности, но прежде всего необходимо восстановление или «выработка регулярности акта дефекации по утрам после завтрака».

Российская гастроэнтерологическая ассоциация, исходя из принципов доказательной медицины и рациональной фармакотерапии, рекомендует придерживаться Резолюции Экспертного совета [2], посвященной проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В заключении этой резолюции указано, что диагноз функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (функциональная диспепсия, синдром раздраженной кишки и функциональный запор) может быть поставлен толь-

ко после исключения органических заболеваний пищеварительной системы со схожими симптомами. Эта резолюция рекомендует при функциональных расстройствах моторной функции кишечника «предпочтительно назначать препараты, нормализующие моторику и висцеральную чувствительность как верхних, так и нижних отделов ЖКТ (например, агониста μ -, κ -, δ -опиоидных рецепторов — тримебутина)».

Кроме того, в заключении резолюции экспертного совета указано, что развитие функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта тесно связано с нарушением моторики кишечника. Важное значение в ее регуляции имеет микробиота толстой кишки, способствующая увеличению объема содержимого кишечника и выработке различных метаболитов, в первую очередь короткоцепочных жирных кислот. В связи с этим в схему лечения функциональных расстройств кишечника должны быть включены препараты с комплексным механизмом действия, оказывающие нормализующее влияние как на моторику кишечника, так и на состав и функции его микробиоты (например, лактитол) [2].

Следует отметить, что нарушение циркадианного биоритма эвакуаторной функции кишечника в виде брадиэнтерии является не только фактором риска ожирения у лиц с метаболическим синдромом, но, по-видимому, является существенным фактором риска смертельно опасных осложнений сердечно-сосудистой патологии. По сообщениям японских исследователей пациентов с сердечно-сосудистой патологией, риск смертности от сосудистых осложнений в виде инфаркта миокарда или инсульта головного мозга существенно и дозозависимо зависит от частоты дефекации больных в возрасте от 40 до 79 лет [17]. Лонгитудинальное исследование риска кардиоваскулярной смертности, проводившееся японскими врачами на протяжении 13 лет над 45112 лицами, показало, что риск смертности у лиц с замедленной дефекацией (стул через день) был на 21% выше, чем у лиц с регулярным ритмом дефекации. При частоте стула 1–2 раза в неделю риск кардиоваскулярной смертности повышался в еще большей степени и был на 39% выше, чем у лиц ежедневной дефекацией. Следовательно, обследование пациентов, страдающих метаболическим синдромом, должно обязательно проводиться с помощью недельного мониторинга частоты ритма дефекации, применяя метод хроноэнтерографии [13–16] для выявления стадии тяжести брадиэнтерии. Такое биоритмологическое обследование, направленное на выявление расстройств циркадианного ритма дефекации, может способствовать не только более адекватному прогнозу у пациентов с метаболическим синдромом, но и способствовать устранению существенного фактора риска кардиоваскулярной смертности у больных с метаболическим синдромом.

Хрономедицинский подход к кишечной брадиаритмии, базирующийся на фундаментальном феномене циркадианного биоритма пищеварительных функций организма, позволяет отказаться от не совсем физиологичной рекомендации прошлого: «Обучать больного жить с неежедневным стулом». Хрономедицинский подход к проблеме нарушения регулярности

циркадианного ритма стула дает основания предложить физиологически обоснованную рекомендацию: «Помочь больному жить с ежедневным регулярным стулом».

ВЫВОДЫ

1. Брадиэнтерия (замедление энтерального циркадианного ритма до 1–6 раз в неделю) выявляется практически у каждого второго пациента с сердечно-сосудистой патологией, у которых ожирение, как фактор метаболического синдрома, встречается чаще, чем у лиц с зуэнтерией (с регулярным циркадианным ритмом кишечника).
2. Утренняя акрофаза циркадианного биоритма кишечника повышает вероятность его регулярности более чем в 2 раза (в 2,4 раза).
3. Зуэнтерия (регулярный энтеральный ритм с частотой не ниже 7 раз в неделю) способствует понижению риска ожирения почти в 3 раза по сравнению с теми, у кого наблюдается нарушение регулярности циркадианного биоритма кишечника.
4. Соблюдение циркадианного ритма питания с приемом максимальной по объему порции пищи преимущественно в утренние и дневные часы может способствовать понижению риска ожирения у пациентов, принимающих наибольший объем пищи преимущественно в вечерние часы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с позиций хронобиологии и хрономедицины риск ожирения у лиц с метаболическим синдромом зависит от нарушения циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в виде отсутствия утренней акрофазы ритма дефекации, а также от нарушения циркадианного биоритма питания в виде преимущественного приема максимального объема пищи не в дневные и утренние часы, а в вечернее время суток. По-видимому, восстановление утренней акрофазы циркадианного ритма дефекации может способствовать физиологически адекватной регулярности этого ритма, что ассоциировано с понижением риска ожирения, а также с существенным снижением риска кардиоваскулярной смертности при метаболическом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А., Г.Б. Сеидова, Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) СПб.: Издательский дом СПбМАПО: 2005;
2. Ивашкин В.Т., Алексеенко С.А., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Труханов А.С., Хлынов И.Б., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Резолюция Экспертного совета, посвященная проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2016; 26 (4): 129–130.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: Питер Пресс; 1995.

4. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
5. Лазебник Л.Б. Звенигородская. Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009.
6. Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В., Е. Д. Ли., Скотников А.С. Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо; 2014.
7. Мазуров В.И. Ожирение: этиология, патогенез, клиника и лечение. Бюллетень Санкт-Петербургской ассоциации врачей-терапевтов. 2005. Т. 2, (2): 3–19.
8. Шемеровский К.А. Хронофизиологический фактор риска запора. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. Т. 10, (3): 84–87.
9. Шемеровский К.А. Хроноэнтерография мониторинг околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 133, (5): 582–584.
10. Шемеровский К.А. Околосуточный ритм ректальной реактивности у лиц с регулярной и нерегулярной эвакуаторной функцией кишечника. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002; Т. 134 (12): 654–656.
11. Шемеровский К.А. Рекомендации по диагностике и лечению запора (К 59.0 по МКБ-10). СПб; 2002.
12. Шемеровский К.А. Кишечная брадиаритмия и риск ожирения. Бюллетень Санкт-Петербургской ассоциации врачей-терапевтов. 2005; Т. 2 (2): 94.
13. Шемеровский К.А. Брадиэнтерия функциональный фактор риска метаболического Синдрома. Эфферентная терапия. 2007; 1: 72–74.
14. Шемеровский К.А. Хронофизиология и хронопатология пищеварения. Донозоология. 2007; 1: 44–54.
15. Шемеровский К.А. От доказательной фармакотерапии через хрономедицину к медицине Профилактической. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2008; 1: 29–35.
16. Шемеровский К.А. Умеренное потребление алкоголя и регулярность функционирования кишечника. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 2008; прил. К т. XV, (1): 75–80.
17. Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. Atherosclerosis. 2016; 246: 251–256.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Северо-Западному федеральному округу, свидетельство: ПИ № ТУ78-01871 от 17 мая 2016 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделе «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

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

Требования к отправке статей

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Правила оформления статей к публикации

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

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

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

Файл статьи должен содержать

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

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

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

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

3. Все цитирования производятся следующим образом:

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

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

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

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

5. Литература (References)

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

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

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



В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

5.1. Нормативные акты

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

5.2. Интернет-ресурс

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

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

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

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

5.3. Книга:

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

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

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

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

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

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

5.4. Глава из книги:

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

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

5.5. Статья из журнала:

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

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

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

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

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

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

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

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

5.7. Авторефераты:

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

5.8. Прочее

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

5.9. Транслитерация

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

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

Пример:

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

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

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

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

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

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

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

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

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

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

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

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

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

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

Тезисы докладов, материалы научных конференций

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

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

Авторефераты

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

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

Описание Интернет-ресурса

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

6. Пример списка литературы, включающего транслитерированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

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

REFERENCES

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



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

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

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

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

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглаше-

- ния с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

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

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

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

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

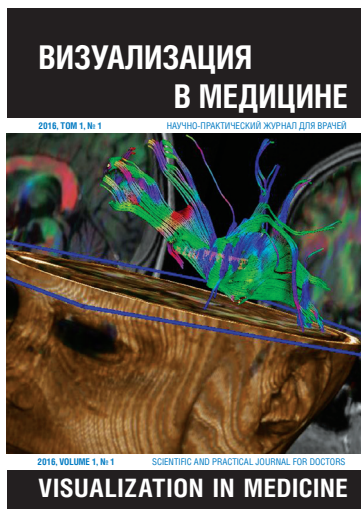
Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: lt2007@inbox.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research



Научно-практические журналы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

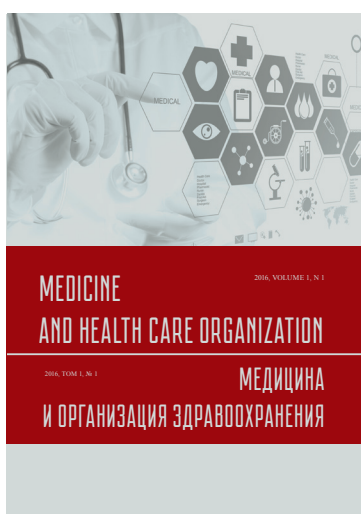
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В МЕДИЦИНЕ VISUALIZATION IN MEDICINE

Главный редактор: д. м. н., профессор **Геннадий Евгеньевич Труфанов**

В новом ежеквартальном научно-практическом журнале публикуются оригинальные клинические и экспериментальные исследования по лучевой диагностике различных заболеваний, статьи по эффективности рентгеноконтрастных и магнитно-резонансных контрастных средств, а также клинические наблюдения на основе сопоставлений морфологических и лучевых исследований, лекции по специфике применения лучевых исследований в клинической практике, обзоры литературы по новейшим достижениям в области диагностики заболеваний и особенностей диагностических методик и др. Журнал зарегистрирован в РИНЦ. Издание предназначено для врачей лучевой диагностики: рентгенологов, специалистов по компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, врачей ультразвуковой диагностики, радиологов, а также врачей практически всех медицинских и медико-биологических специальностей, применяющих методы комплексной лучевой диагностики в своей ежедневной практике.

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

Статьи просьба направлять по адресу: lt2007@inbox.ru



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

МЕДИЦИНА И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

MEDICINE AND HEALTH CARE ORGANIZATION

Главный редактор: д. м. н., профессор **Василий Иванович Орел**

Новое ежеквартальное научно-практическое издание на своей дискуссионной площадке публикует оригинальные, методические, обзорные, исторические и другие статьи, посвященные современным проблемам медицины и организации здравоохранения. Журнал зарегистрирован в РИНЦ.

Журнал предназначен для практикующих врачей, организаторов здравоохранения, аспирантов, ординаторов и студентов, проявляющих интерес к проблемам и реформам в современной медицинской науке и практике, в организации здравоохранения.

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

Статьи просьба направлять по адресу: medorgspb@yandex.ru



Конгресс с международным участием

Здоровые дети — будущее страны

Уважаемые коллеги!

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет проводит с **24 по 25 мая 2018 года** конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», который пройдет в Санкт-Петербурге на базе старейшего в мире вуза, специализирующегося на подготовке врачей-педиатров.

В первом конгрессе (2017 г.) участвовали более 2000 врачей из 15 стран и более 80 городов России. В рамках конгресса проведено 2 пленарных, 36 секционных заседаний, 4 круглых стола и 2 мастер-класса. Заседания в течение двух дней проходили одновременно в 8 залах. Заслушано более 200 научных докладов и лекций.

Мероприятие призвано объединить на одной информационно-коммуникационной площадке представителей органов государственной власти, образовательных, научных и медицинских организаций России, малого, среднего и крупного бизнеса, молодых ученых, ведущих российских и зарубежных экспертов в области медицины, фармацевтики и информационных технологий.

На конгрессе будут подробно рассмотрены различные вопросы педиатрии, перинатологии, неонатологии и других смежных специальностей.

В рамках конгресса:

- Пройдет совещание главных внештатных специалистов неонатологов, детских хирургов и стоматологов.
- Симпозиумы по направлениям: педиатрия; неонатология; ревматология; гастроэнтерология; нефрология; инфекционные болезни; болезни органов дыхания; детская хирургия; акушерство и гинекология; анестезиология-реаниматология; урология; клин. психология; симуляционное обучение; лор-патология; туберкулез, ВИЧ инфекция; экспериментальная хирургия; дерматология; лучевая диагностика; телемедицина; реабилитация; сердечно-сосудистая хирургия; перинатальные проблемы болезней взрослых и др.
- Конференция патоморфологов: «Актуальные вопросы в клинко-морфологической диагностике заболеваний перинатального периода».
- Клинические разборы.
- Школы и мастер-классы по разным специальностям в рамках системы НМО с возможным получением кредитов.
- Выставка производителей современных лекарственных препаратов, медицинского оборудования, детского питания, витаминов; средств по уходу за детьми, а также специализированные издания и научная литература.

Место проведения конференции:

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

Участие в конференции медицинских работников и публикация материалов конференции бесплатны

В рамках Конгресса планируется выставка медицинского оборудования, а также продукции фармацевтических и нутриционных компаний.

Дополнительная информация представлена на сайте университета www.gpmu.org

Для участия в научной программе конгресса в качестве докладчика просьба **до 25 января 2018 года** отправить заявку в свободной форме на электронный адрес revnoff@mail.ru (д.м.н., профессор Мария Олеговна Ревна).