

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2019, VOLUME 4, N 4

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

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

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

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

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.

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

Издатель:

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

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru
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 347.
Подписано в печать 25.12.2019.

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

Редакционная коллегия: 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

Профессор Г. Алиев (США) G. Aliev, MD, PhD, Prof. (USA)
д.м.н., профессор Е.В. Зиновьев E.V. Zinoviev, MD, PhD, Prof.
чл. корр. РАН, д.м.н., проф. А.М. Иванов A.M. Ivanov, MD, PhD, Prof., corr.member. RAS
чл. корр. РАН, д. м. н., проф. Е.Н. Имянитов E.N. Imianitov, MD, PhD, Prof., corr.member. RAS
д.м.н. профессор А.С. Колбин A.S. Kolbin, MD, PhD, Prof.
д. м. н., профессор А.М. Королук A.M. Koroljuk, MD, PhD, Prof.
д. м. н., профессор С.А. Лытаев S.A. Lytaev, MD, PhD, Prof.
д.б.н., профессор А.Т. Марьянович A.T. Maryanovich, MD, PhD (biology), Prof.
д. м. н., профессор Г.Л. Микиртчичан G.L. Mikirtichan, MD, PhD, Prof.
д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия) A.A. Mironov, PhD (biology), Prof. (Italy)
д. м. н., профессор И.Б. Михайлов I.B. Mihailov, MD, PhD, Prof.
д. м. н., профессор В.И. Николаев V.I. Nikolaev, MD, PhD, Prof.
д.б.н., профессор В.О. Полякова V.O. Polyakova, PhD (biology), Prof.
д.м.н., профессор А.М. Савичева A.M. Savicheva, MD, PhD, Prof.
к. м. н., доцент Л.П. Чурилов L.P. Churilov, MD, PhD
д.м.н. профессор П.Д. Шабанов P.D. Shabanov, MD, PhD, Prof.

2019 ТОМ 4, № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов
Физикальные методы диагностики при заболеваниях системы дыхания и их патофизиологические основы. II. Пальпация и перкуссия..... 3

А.Г. Васильев, Н.В. Хайцев, А.Л. Балашов, Л.Д. Балашов, А.А. Кравцова, А.П. Трашков, К.В. Морозова
Коррекция показателей системы крови, дыхательной и сердечно-сосудистой систем белых крыс при острой массивной кровопотере сукцинат-содержащими препаратами..... 17

ОБЗОРЫ

Д.И. Василевский, С.Г. Баландов, К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева
Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени..... 29

М.В. Андреевская, А.Т. Марьянович
Лептин в регуляции потребления пищи..... 33

ОТЧЕТЫ О КОНФЕРЕНЦИЯХ

К.А. Шемеровский
Информационное письмо № 1. Синдром брадиэнтерии в гастроэнтерологии и кардиологии..... 39

К.А. Шемеровский
Информационное письмо № 2. Интегративная медицина о микробиоте, здоровье и долголетию 43

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 48

ORIGINAL PAPERS

I.Y. Stroeve, L.P. Churilov
Physical methods of diagnosis in diseases of respiratory system and their pathophysiological basis: II. Palpation and percussion 3

A.G. Vasiliev, N.V. Haitsev, A.L. Balashov, L.D. Balashov, A.A. Kravtsova, A.P. Trashkov, K.V. Morozova
Correction of hematological, cardiovascular and pulmonary parameters with succinate preparations in white rats after massive blood loss 17

REVIEWS

D.I. Vasilevsky, S.G. Balandov, K.A. Anisimova, L.I. Davletbaeva
Mechanisms the development of nonalcoholic fatty liver disease..... 29

M.V. Andreevskaya, A.T. Maryanovich
Leptine in food consumption regulation..... 33

CONFERENCES' REPORT

K.A. Shemerovsky
Information letter № 1. Bradyenter syndrome in gastroenterology and cardiology..... 39

K.A. Shemerovsky
Information letter № 2. Integrative medicine about microbiot, health and longevity..... 43

INFORMATION

Rules for authors 48

ФИЗИКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ И ИХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ. II. ПАЛЬПАЦИЯ И ПЕРКУССИЯ

© Юрий Иванович Строев, 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, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология). E-mail: elpach@mail.ru

Резюме. Данная публикация продолжает цикл статей, посвященных вопросам пропедевтики внутренних болезней и ее патофизиологическим основам, в первую очередь — на материале бронхолегочной патологии. Пропедевтика толкуется авторами широко, как введение во внутреннюю медицину, поэтому статьи содержат и терапевтический, и клинико-патофизиологический материал. Статья сопоставляет достижения и традиции отечественной терапевтической школы с принципами преподавания внутренней медицины, сложившимися в практике зарубежного медицинского образования. В данной публикации рассматривается методология пальпации и перкуссии при пульмонологических заболеваниях, анализируются патофизиологические основы интерпретации этих данных. Рассмотрены патофизиологические механизмы и феноменология пальпаторных и перкуторных симптомов, важных для диагностики бронхолегочной патологии. Вместе с тем даны как оригинальные авторские наблюдения, так и история медицинских исследований в этой области (17 рис., библи.: 22 ист.).

Ключевые слова: Бронхолегочные заболевания; Боль в груди; Голосовое дрожание; Границы легких; Крепитация; Пальпация; Перкуссия; Физикальное обследование.

PHYSICAL METHODS OF DIAGNOSIS IN DISEASES OF RESPIRATORY SYSTEM AND THEIR PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS: II. PALPATION AND PERCUSSION

© Yuri I. Stroeve, Leonid P. Churilov

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

Contact information: Leonid P. Churilov — MD, PhD, Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, Deputy-Head of the Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University. E-mail: elpach@mail.ru

Abstract. This publication continues a series of papers devoted to questions of Propaedeutic of Internal Diseases and its pathophysiological basis, primarily based on the material of bronchopulmonary pathology. Propaedeutic is widely interpreted by authors as an Introduction to Internal Medicine; therefore, these articles also contain clinical pathophysiological material. The article compares the achievements and traditions of Russian therapeutic school with the principles of Internal Medicine that have evolved in the practice of foreign medical education. The article is devoted to technique of palpation and percussion in pulmonological patients as well as to pathophysiological basis for correct interpretation of these data. The article analyzes the mechanisms and phenomenology of the symptoms discovered by palpation and percussion and important for the diagnosis of bronchopulmonary diseases, along this original author's observations and history of medical studies in this field (17 figs, bibliography — 22 refs).

Keywords: Bronchopulmonary Diseases; Chest Pain; Crepitation; Lung Borders; Palpation; Percussion; Physical Examination; Vocal tremor.



Fig. 1. Nikolai Ivanovich Kotovschikov [5]

In a previous article [1] we have analyzed methodology of interviewing and visual examination in diagnosis of bronchopulmonary diseases. The continuation of the topic is devoted to touching examination and pathophysiological basis for correct interpretation of its data. This area is intermingled with palpation and percussion in cardiovascular diagnosis, which theme was discussed earlier [2–3].

Touching medical examination techniques in history and nowadays

Two techniques of touching investigation, palpation and percussion — both the cornerstones of clinical diagnosis — are used in the physical examination of patients since ancient times and have not lost their significance to present. The genius grain of Wilhelm Conrad Röntgen's¹ discovery of 1895: X-ray scanning and radiography — fell on fertile soil, fertilized by experience of palpation and percussion, which for centuries were studied and used by medical doctors of all nations and reached their perfection in the XIX–XX centuries. This is brightly illustrated by the guidelines on internal diseases created by the classics of Russian school of Internal Medicine back in the pre-Röntgen era. A good example is the famous «Guide to Clinical Techniques of Investigation in Internal Medicine» [4] by the Professor Emeritus of the Emperor's Kazan University, Nikolai Ivanovich Kotovschikov (Fig.1).

¹ Röntgen, Wilhelm Conrad, 1845–1923, a German mechanical engineer and physicist.

Nikolai Ivanovich Kotovschikov (1846–1905) — an outstanding physician, Doctor of Medicine (1875), Professor Emeritus (1900). After graduation from gymnasium in 1864, he entered the Medical Faculty of the Emperor's Kazan University, and graduated from this school in 1869 cum laude with a gold medal. While being medical student, he interested deeply in Physiology and Pathology and since 3rd year practised as a prosector. He published his first scientific work (“Quantitative determination of creatine in muscles”) while still a medical student. After graduation, he started his career of physician under extremely challenging conditions in provincial health care system of various Zemstvos, where he had to rely mostly upon his personal skills of physical examination. In 1869–75, he worked as a Zemstvo physician and Head of the City hospital at Cheboksary. He was the initiator of the organization of the municipal dispensary, opened the first hospital in the town of Mariinsky Posad, introduced broadly medical and demographic statistics in Zemstvo health care system, founded the local Committee of Public Health (1871) and infirmary for prisoners in Cheboksary (1873). At the same time, he was engaged in research work and forensic medical expertise. In 1875 he defended a M.D. Thesis in medical chemistry. In 1875–1894 N.I. Kotovschikov was a Chairman of the Department of Medical Diagnosis and since 1894 — Director of the Internal Medicine Clinic of the Emperor's Kazan University. He was the first in Kazan University to organize proper practical classes with students on diagnostics of internal diseases, although in that period they were not yet required by the University Charter, so he donated his own funds for this improvement of teaching process. Most of his some 50 research works are devoted to diagnostics, especially in disorders of the circulation and respiration. He performed studies in pulse diagnostics, in auscultation of blood vessels and heartbeat, in percussion of the chest and abdomen, and in the biophysical origin of respiratory sounds [5]. Of special value is his main methodological work, mentioned above and published in 1885 [4] (Fig. 2). Later it passed 3 editions and was estimated by his pupil, a renown domestic internist Alexei Nikolaevich Kazembek (1859–1919), as a «capital work, which has no rival not only in Russia, but also abroad, and for a long time will be the reference book of every physician». He supplied it with the «Tables of the most important signs that characterize internal diseases» (see Fig. 3–6 below).

Let's imagine for a moment that there will be a global long blackout (which sometimes happens even in the most technologically advanced and prosperous countries, like United States of America), when all electronics, including medical ones, would fail. Nevertheless, bronchopulmonary diseases will still not go away, and heart diseases under the influence of such a calamity stress may even increase. That is why it is very important for physicians and especially for the medical students to master simple and easy methods of diagnosis: Palpation, percussion and auscultation — in order to apply them in the recognition of diseases under any circumstances, even in the absence of technological appliances. Medical doctor is a profession highly required by society during disasters and wars, when the possibility to use full arsenal of mod-

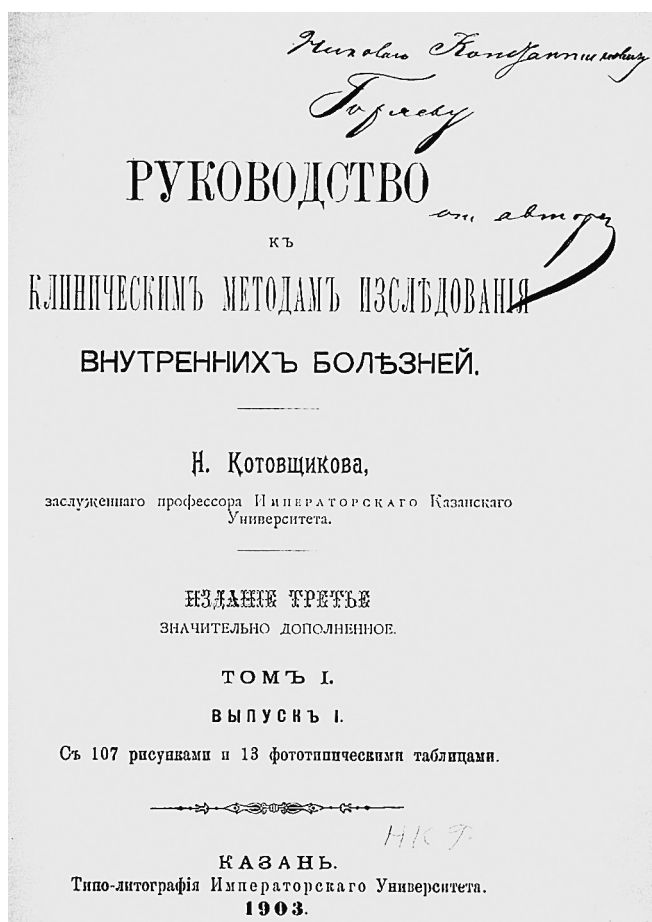


Fig. 2. Title page of the “Guide to Clinical Methods of Investigation in Internal Medicine” by N.I. Kotovschikov (3rd edition) with a dedication to his disciple, an inventor of the blood cell counting chamber, Professor Nikolai Konstantinovich Goryaev (1875–1943), who in turn later presented this book to his pupil, Professor Kuz’ma Amphyochievich Dryagin (1897–1974), who in turn presented it to his disciple, co-author of this article — Y.I. Stroyev [5] (from the personal library of Y.I. Stroyev)

ern technology is often absent. Therefore, all the most advanced techniques of instrumental diagnosis, functioning thanks to electricity, still do not allow us to get rid of palpation and percussion in complex diagnosis of lung and heart patients. The famous Czech cardiologist Vratislav Jonaš (1899–1968) in his classic work “Clinical Cardiology” (1966) provides the following very interesting information [7]. The American authors tried to evaluate in percents the relative contribution of the separate research techniques for recognizing diseases of the circulatory system. According to their data, anamnesis accounts for approximately 59%, simple physical examination — for 25–30%, electrocardiological techniques — 10%, and X-ray visualization — for 5–10%. And for all other laboratory diagnosis methods, such as: Blood tests, serological, biochemical, microbiological studies, urinalysis, vital capacity measurement, and various hemodynamic functional tests, taken altogether — there remains a share of just 5%!

PALPATION

The palpation is informative method of physical diagnostics in bronchopulmonary diseases. It gives the possibility to localize the chest pain and judge about its spreading and probable local (cutaneous hyperalgesia, intercostal neuralgia) or more profound (costal trauma, vertebrosteral lesion) etiologies.

In costal fracture over the lesion spot there is a characteristic crackling or rattling sound — so called crepitation. Palpable crepitation of subcutaneous fat due to air bubbles in it (hypodermic emphysema) produces an impression, which is difficult to forget. This phenomenon may occur after pneumothorax, in lung wounds, after unintended lung puncture during subclavicular venepunction manipulation.

By the palpation medical doctor can evaluate the extent of chest elasticity or degree of its resistance. Several processes, like exudative pleuritis, pleural tumors, and senile ossification of the costal cartilages — may result in increased thoracic resistance and palpable chest rigidity. The palpation of lung apex areas and *musculus trapezius* may be unpleasant and even painful in patients with apical dry pleuritis and pleural tuberculosis.

Sometimes palpation may reveal pulsations (this phenomenon in purulent pleuritis is known as *empyema pulsans*). In case like this the heartbeats are palpable through purulent pleural exudate, juxtaposed to the heart. The tumors located in close vicinity to the heart also may pulsate on chest palpation (mesothelioma of pericardium or neoplasms of lower mediastinum). Some auscultative phenomena, e.g. dry râles and pleura friction rub — are also palpable [8–12].

Finally, chest palpation allows to investigate so called “*fremitus vocalis seu pectoralis*” (vocal fremitus, a kind of vibratory tremor, provoked by vocalization). This is low amplitude trembling of thoracic wall produced by vibrations of vocal organs.

It is well recognized by the touching palms, attached symmetrically to the patient’s chest. The palms delineate the fremitus more precisely than the fingers do. For the fremitus registration ask the patient pronounce loudly when palpating some words and phrases, requiring most intensive vocal vibration (like Russian 33 — “*tridsat’ tri*”). Probably, English words like: “deteriorate” “territory” could present partial analogue, but because of the specific of “r” phonetics in English speech, as a rule British and American colleagues prefer to ask their patients to say loudly “99” or “blue moon”.

The stronger the voice and thinner the thoracic wall — more robust will be the phenomenon of fremitus. Hence, in females, in children, in oedematous or obese patients vocal fremitus is weakened, as well as in exudative pleuritis [8–9].

If the lung tissue is infiltrated by inflammatory exudate and consolidated, the fremitus vocalis is strengthened. Pulmonary caverns and large bronchiectases also increase the tactile vocal tremor by resonating. In emphysema, vice versa, fremitus is greatly weakened.

It is also weak if there is air or tumor located in pleural cavity and producing shield effect. Right bronchus is shorter and broader than left one, thus normally causing more noticeable fremitus from right side [10–11].

Т. 2.

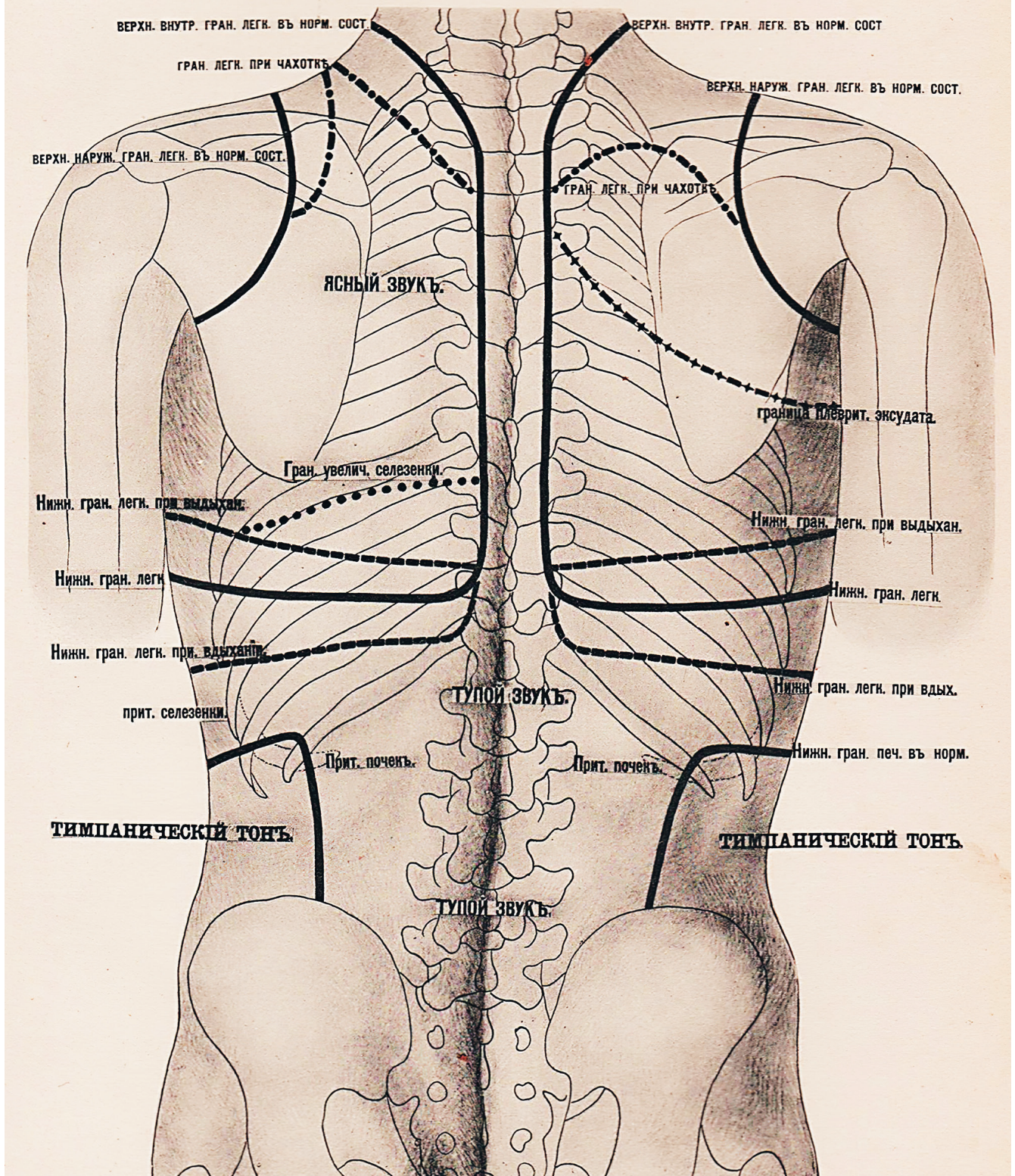


Fig. 3. Percussion data scheme for posterior chest surface in various bronchopulmonary and spleen diseases by N.I. Kotovschikov, 1903 [4]

PERCUSSION

The chest percussion is a compulsory method of physical examination in bronchopulmonary diseases diagnostics. Percussion is an assessment technique which produces sounds by the physician tapping on the patient's chest wall. It may give the information about the properties and extent of aerial content in those organs, lying under the points of percussion.

The percussion of patient's chest is to be performed in standing or sitting position. The upper muscles of the chest and arm must be relaxed to avoid the percussion sound distortion.

If there is a need to use percussion in weak, severely ill persons, they must be supported by nurses or relatives during procedure. If the patient can not stay in vertical posture at all, doctor has to limit the percussion only doing it in lying position, which, of course, methodologically is not desirable.

In lying position only comparative percussion of anterior and axillary areas of the chest is possible. Physician's position during procedure must be most convenient for informative percussion [8–12].

The percussion as a technique is divided into topographic and comparative one. Topographic percussion is designated for the delineation of the lower lung borders.

Lower lung border by posterior scapular line from both sides is normally located over 10th rib (Fig. 3). In emphysema the lung borders are expanded because of increase in residual volume of lungs down to 12th rib. The detailed scheme of percussion data for posterior chest surface was given by N.I. Kotovschikov in his comprehensive guide [4].

From anterior surface of the chest low border of left lung is not determinable due to close-by heart dullness and existence of Traube² space (gaseous bubble of the stomach). The discoverer of this space also made great contribution into Pulmonology by his description of bradypnoea [1] and introduction of the first lung functional test with breath holding (Traube's test) for diagnosis of latent respiratory insufficiency. He also was the first who introduced in clinical practice daily drawing of body temperature plot. We publish here the portrait of this physician and scholar, who was in fact the founder of Clinical Pathophysiology (Fig. 4).

The topographic percussion reveals the excursions of the lung margins and helps in assessment of its symmetry.

Lung margin excursion is determined by difference between lower lung border on maximal inspiration and on maximal expiration. Normally it is 6–8 cm measured by axillary lines. Many disorders of restrictive character are accompanied by tachypnoea [1], limiting lung excursions. That's why in pleural adhesion, in severe pain resulted from dry pleurisy, and in marked emphysema — limited lung margin excursion can be registered.

In normal lung the interlobar borders are not recognizable by chest percussion. But in some diseases (lobar pneumonia, inter-



Fig. 4. Ludwig Traube

lobar exudative pleurisy) — the interlobar borders are clearly detectable by percussion of chest walls [10–12].

It is well known, that from posterior chest surface only two lung lobes are tangible from both sides, but from ahead — three lobes (Fig. 5) are cognizant in right lung (these are the upper, middle and lower lobes). That was also clearly depicted in classic book by N.I. Kotovschikov [4]

The basic rules of correct topographic percussion are the following:

- 1) Pleximeter finger must be located in parallels with the border of the dullness under check;
- 2) Percussion proceeds from clear sound — towards dull one;
- 3) Lung borders should be determined by smooth percussion;
- 4) The side of the finger nearest to the lung locates the border [9].

The height of the lung apex is checked at the frontal side over the clavicle, but at the back side — over *spina scapulae*. Smoothest percussion technique, by Pleisch³ (when pleximeter finger is bended) commonly should be used for it (Fig. 6).

Normal protrusion of the lung apex from the frony side reaches the point 3–5 cm over clavicle and from behind — it reaches the level of 7th cervical vertebra [10].

² Traube Ludwig, 1818–1876, an Austrian (after 1869 — German) internist and clinical pathophysiolgist.

³ Plesch János Oscar, 1878–1957, a Hungarian (after 1933 — British, in 1951–54 — Swiss, after 1954 — American) in-ternist, pathologist, family physician and friend of Albert Einstein, 1879–1955, a German-born (after 1896 — Swiss, after 1933 American) physicist.

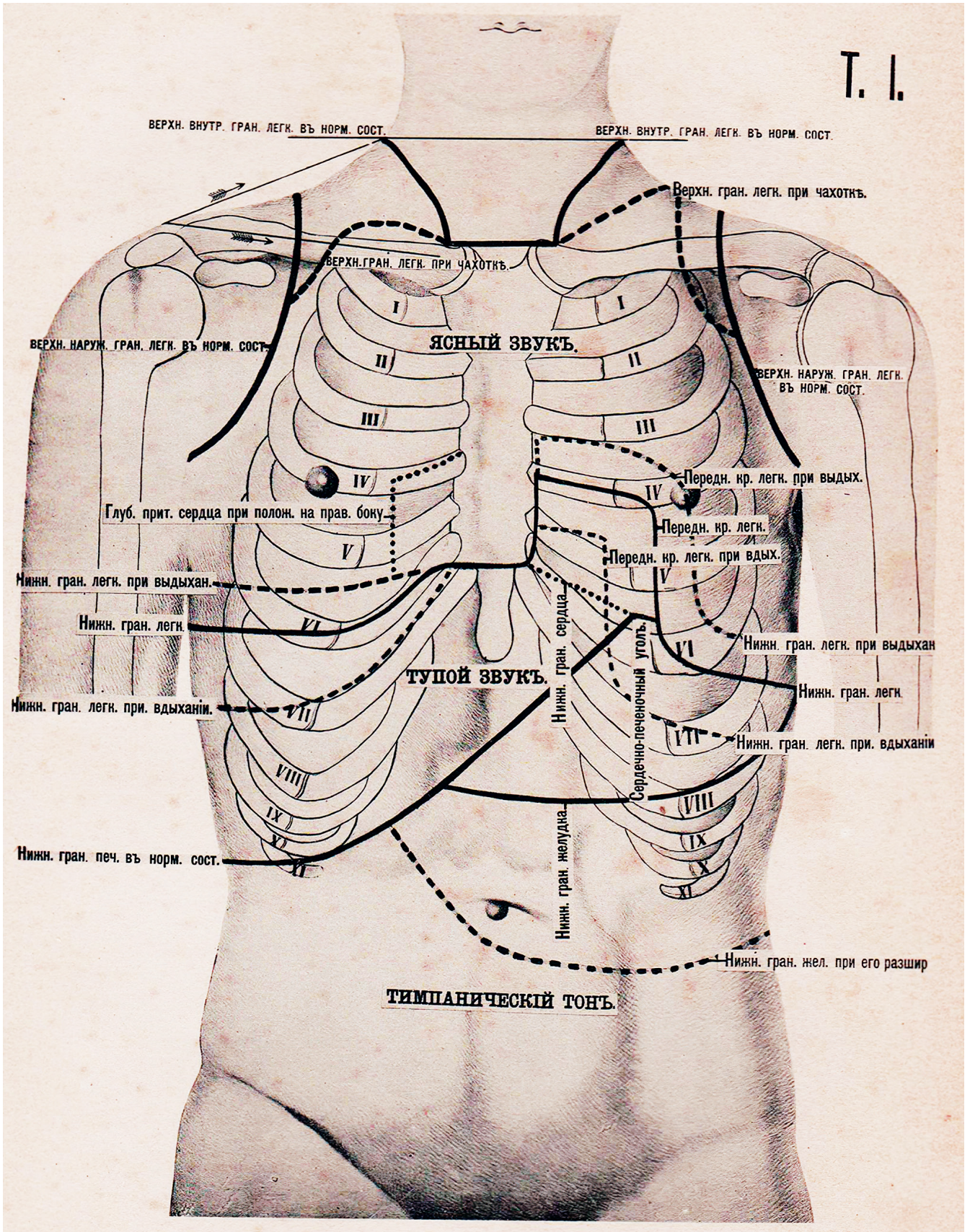


Fig. 5. Percussion data scheme for anterior chest surface in various bronchopulmonary diseases by N.I. Kotovschikov, 1903 [4]



Fig. 6. J.O. Plesch (left) and his lifelong friend and patient — A. Einstein [13]

Checking the apexes of both lungs, it is worth to determine so called Kroenig's fields⁴ (Fig. 7).

These fields (areas) are delineated by means of percussion along the upper edge of musculus trapezius from the middle point of the muscle to both sides. Normal width of Kroenig's fields is 4–8 cm.

But the symmetry of Kroenig's fields is much more important than merely their size, which varies greatly. Kroenig's areas asymmetry may result from unilateral apical fibrosis or consolidation, which is especially significant in diagnostic of upper lobe tuberculosis, often involving lung apex [10, 12].

There is also term: Kroenig's isthmus. It is narrow strap-like portion of the resonant field that extends over the shoulder, connecting the larger areas of resonance over the pulmonary apex in front and behind.

High position of lower lung boundary may result from high phrenic muscle location due to ascites, pregnancy, flatulence, severe obesity, or large abdominal cysts and tumors.

⁴ Kroenig Georg, 1856–1911, a German physician (sometimes in English literature his name is misspelled as "Kronig")



Fig. 7. Georg Kroenig

Comparative (symmetric) percussion has the goal to obtain the information about physical (anatomic) status of the lung. It is always performed accurately at symmetric points. The precise symmetry is essential because even imperceptible difference in shape or status of thorax, slightest curvature of backbone or unequal muscle development from left and right sides — may change the character of the sounds [8–9].

The comparative percussion proceeds according the following standard consequence:

- 1) Apexes;
- 2) Anterior surface along the intercostal spaces;
- 3) Lateral surfaces (patient must keep both hands on his/her head);
- 4) Posterior surface (over scapulae, interscapular area, and below the scapular corner).

In interscapular area a pleximeter finger is positioned in parallels with the backbone, below the scapulae — it locates along the intercostal spaces.

CLASSIFICATION OF PERCUSSION SOUNDS

The pioneer of Thoracic Medicine, an outstanding Czech-Austrian physician Joseph Škoda⁵ (Fig. 8) in his classic book

⁵ Škoda Joseph, 1805–1881, a Czech-Austrian physician and clinical pathophysiolgist.



Fig. 8. Joseph Škoda

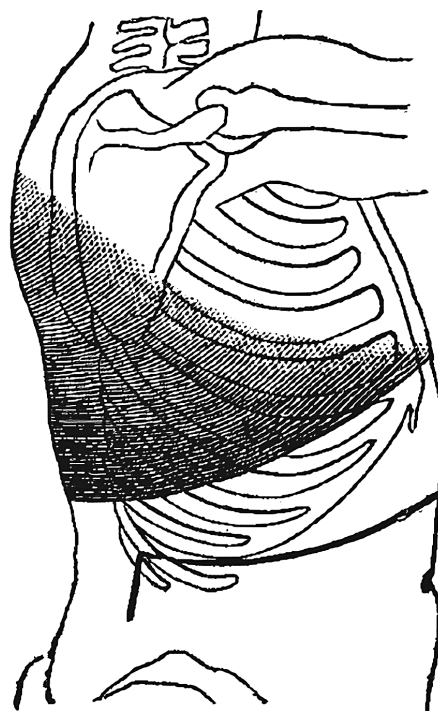


Fig. 9. Dullness area in effusion pleurisy (by N.I. Kotovschikov, 1903) [4]

devoted to percussion and auscultation [14] has classified the percussion sounds as follows:

- 1) Clear and loud;
- 2) Dull (dullish);
- 3) Full or prolonged;
- 4) Empty or short;
- 5) High;
- 6) Low;
- 7) Tympanitic resonance;
- 8) Non-tympanitic.

First type of percussion sound, according Škoda's classification, is produced by percussion over normal lung tissue. Its timbre is usually not musical. Its altitude and amplitude depend on age, subcutaneous fat amount and chest muscle development and individual properties of the thoracic wall.

Second one (dull) is called sometimes "femoral sound" because it is produced also by percussion of the thigh. It is audible during percussion over the inner organs, adjacent to thoracic wall (heart, liver, and spleen — which corresponds to cardiac, liver, and spleen dullness). Dull sound over lung is resulted from decrease of aerial content or absence of air in some portion of lung.

It has several pulmonary or extrapulmonary reasons:

Pulmonary reasons of dull lung percussion sound are listed below:

- 1) Bronchopneumonia;
- 2) Lobar pneumonia in hepatization phase;
- 3) Pulmonary tuberculosis;

- 4) Lung abscess;
- 5) Large pulmonary infarction and pulmonary hemorrhage;
- 6) Lung tumors;
- 7) Pulmonary oedema, especially in lower lobes;
- 8) Atelectasis.

The scars in the lung also cause dullness of percussion sound.

Dull sound may be also of pleural origin: Due to fluid or tumor presence in pleural cavity, or massive adhesions of pleural layers. It is observed in exudative pleuritis, hydrothorax, and mesothelioma — even if the lung itself is not involved [9–10, 12, 14].

The upper border of the dullness caused by intrapleural fluid has the explicit shape, named after its eponymous discoverers — as Damoiseau–Ellis line⁶ (Fig. 9).

Negative pressure in pleural cavity together with adhesion and gravitation forces create this line of dullness; this is a characteristic parabolic curve with the highest point along the axillar line, indicating the upper percussion border of exudate in effusion pleurisy. Its shape is a biophysical result of the vector summation of two forces — surface tension and gravitation, which was demonstrated by August Ladendorff's simple experiment (Fig. 10).

The curved shape of exudate upper limit is also due to the fact that the exudate is rich in cell adhesion molecules, so in the

⁶ Damoiseau, Louis Hyacinthe Céleste, 1815–1885 (other sources mention 1815–1890) — a French physician, discovered a phenomenon in 1844; Ellis, Calvin, 1826–1883 — an American physician, added description in 1874.

pleural cleft it adheres to the pleura sheets at negative pressure without forming a gravitational horizontal level (Fig. 11).

Note, that the line is clinical, not roentgenological, although its equivalent shadow is registered also by X-ray. But, if the pleural cavity contains some air together with fluid (in hydropneumothorax) the oblique Damoiseau–Ellis line on percussion is not detectable and instead of it the upper limit of dullness forms horizontal line along the gravitational fluid level (Fig. 12).

We failed to find a photo of the French discoverer, L.H.C. Damoiseau, although his American follower — C. Ellis is portrayed in Fig. 13. But our search gave an unexpected result. It seems that Dr. Damoiseau was not only the discoverer of an important percussion symptom, but also one of the pioneers of Physiotherapy and a scholar among the first clinicians who coined an idea of artificial circulation apparatus. At least, in the National Library of France we came across his book, published in 1862, when he was a senior intern of the Paris hospital [17]. Its title (translated from French) is “The Terabdelle or pneumatic machine operating at will local bleeding and revulsion to the main regions of the human body”. It describes a sort of physiotherapeutic device, invented by this physician, a suction pump, which draws blood portions to certain organs or parts of the human body. It was actually constructed and successfully tested by the author in French Academy of Sciences. In a hope that the picture on cover page of this book is correctly portraying the inventor, Dr. L.H.C. Damoiseau, we publish it here as an example of early Translational Medicine and Medical Engineering thought (Fig. 14).

As a result of mediastinum displacement by exudate in effusive pleurisy, the zones of less resonance loss may be formed. A paravertebral area, approximately triangular in shape, with relative resonance of varying intensity (up to tympanitic) in the lower back, between the spine and Damoiseau–Ellis line, found in the same side as a pleural effusion [18] was described in 1874 by G.M. Garland⁷ and now is named after him — Garland’s triangle. The Medicine is an international science; there is no national Medicine, just the national health care systems. Here is a bright example. Another triangular area of dullness at the base of the chest near the spinal column, on the side opposite a pleural effusion, which most commonly seen in children and adolescents [18], was first noticed by an Austro-Hungarian physician Friedrich von Korányi (1880). After that an Italian physician Pietro Grocco (1902) added to the description of this phenomenon and Russian pediatrician of German origin from Saint Petersburg — Karl Andreyevich Rauchfuss⁸ (1904) completed it and introduced its percussion into broad pediatric practice. Our earlier article already described this symptom as well as the legacy of last medical doctor [19]. Percussion sound altitude depends on the number of oscillations in percussion. Expanded lungs give birth to low tones

⁷ Garland, George Minott, 1848–1926 — an American internist and physiologist.

⁸ von Korányi, Friedrich, 1828–1913, an Austro-Hungarian internist; Grocco, Pietro, 1856–1916 — an Italian internist, (see also [1]); Rauchfuss Karl Andreyevich (aka: Reuchfuss, Carl Gottlieb), 1835–1915 — a Russian pediatrician (see also [19]).

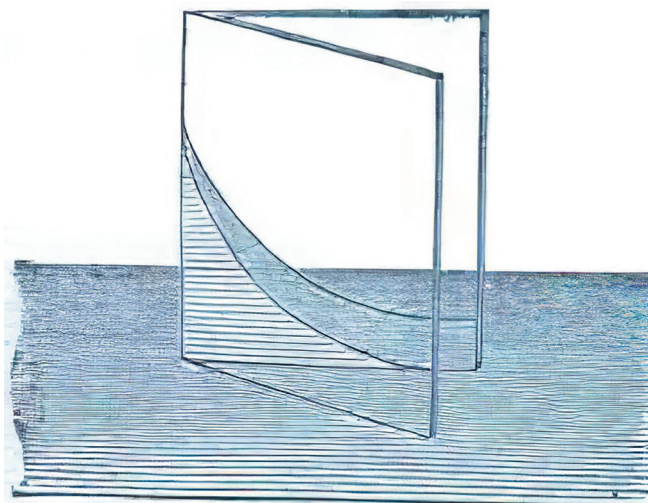


Fig. 10. Ladendorff’s experiment. The shape of the upper border of the exudate is identical to that obtained if two glasses are placed at an acute angle in the wetting liquid. It is known that the liquid goes up, and the higher the smaller the distance between the glasses (1878) [15]

(it occurs in emphysema, or in bronchial asthma). High tones are produced if there is limited area of infiltration within the lung tissue (e.g. in initial stage of apical tuberculosis) [9–10, 20].

Returning to Škoda’s classification of percussion sounds given above, it is necessary to mention that “short or empty” sound (# 4) is produced by the percussion of the portion with less content of air (e.g., due to its infiltration). Principally, dullness and shortness of percussion sounds are not identical.

The tympanitic sound (# 7, the term goes from Greek “τύμπανον” — tambourine or frame drum) is close to musical as it is possible to evaluate its altitude and even copy it by the voice. The shorter the column of air, trembling in process of percussion, the higher will be the tympanitic sound, the more musical it will be. This sound is produced over the areas of chest, adjacent to air-containing cavities. Normally it is heard only over the abdominal Traube’s space (see above).

In disease it may occur if:

- 1) Fluid collected in pleural cavity and the lung rises over exudate level (this phenomenon is called “Škodaic resonance”);
- 2) Exudate in pleuritis presses over lung, but its layer is thin;
- 3) There is a relaxation of upper lobe due to inflammatory infiltrate of lower lobe;
- 4) There is simultaneous presence of air and fluid in alveoli due to oedema of the lungs or croupous (lobar) pneumonia in rush phase without resolution.

Percussion may produce tympanitic sound over the air cavities with smooth walls if the diameter of cavity is not less than a walnut one. The walls of cavity must be resilient enough to establish drum-like effect. If the air cavity is situated deep, it is disclosed by percussion only if its size is large (like, for example, that of physiologic cavities: Laryngeal, tracheal, stomach, and intestinal, the last may be located within thorax in case of large diaphrag-

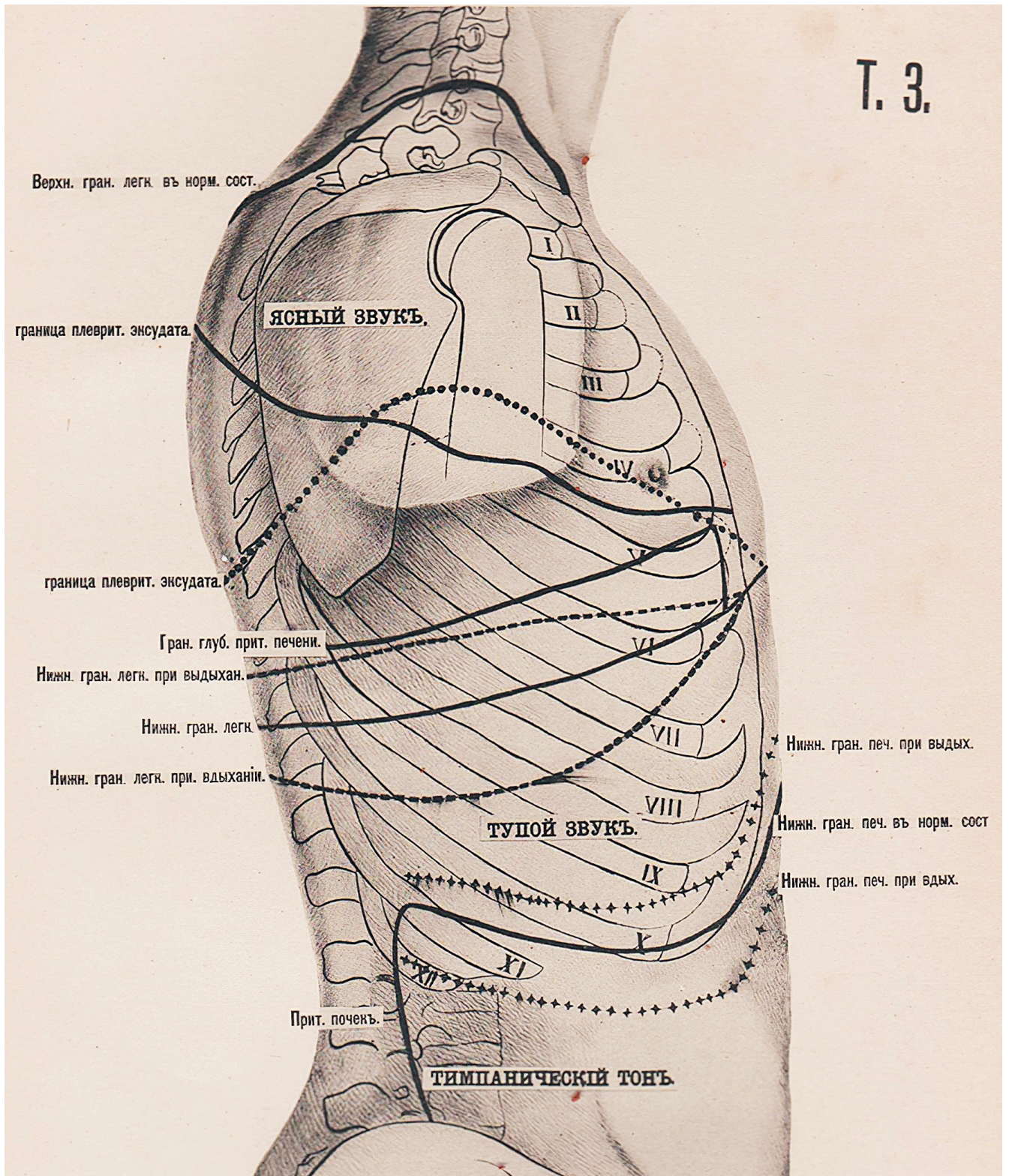


Fig. 11. Scheme of chest percussion data in right-side exudative pleuritis (by N.I. Kotovschikov, 1903) [4]



Fig. 12. Chest X-ray in hydropneumothorax with horizontal level of exudate (case observed by Y.I. Stroeв

matic hernias). The large pathological cavities also revealed by percussion are: Giant caverns, pneumothorax, of bronchiectases [8–12, 14, 20].

The generalized hyperresonance or “bandbox sound” described by M.A. Biermer⁹ (Fig. 15) is a transient acoustic phenomenon between tympanitic and non-tympanitic ones. It resembles closely the sound, produced by knocking on the empty box. It may be observed in loss of lung elasticity (chronically caused by emphysema or acutely occurring in bronchial asthmatic attack).

The Laennec’s metallic tinkling is produced over smooth-wall caverns, which are greater than 6 cm in diameter, also it is heard over pneumothorax and pneumopericardium areas. The next figures demonstrate the chest in cases of spontaneous or iatrogenic curative pneumothorax (Fig. 16–17).

R.-T. H. Laennec¹⁰ whose discoveries in auscultation we described in one of previous articles of this cycle [21], also has described another kind of percussion phenomenon: Cracked-pot sound or originally “bruit de pot fêlé” — in French.

It is reproduced by beating the knee with the palms joined together. It may occur in health — in small children during the crying or forced expiration. In disease this phenomenon is typical for

⁹ Biermer, Michael Anton, 1827–1892, a Swiss internist

¹⁰ Laennec, René-Théophile-Hyacinthe, 1781–1826, a French physician and musician. See also [21].

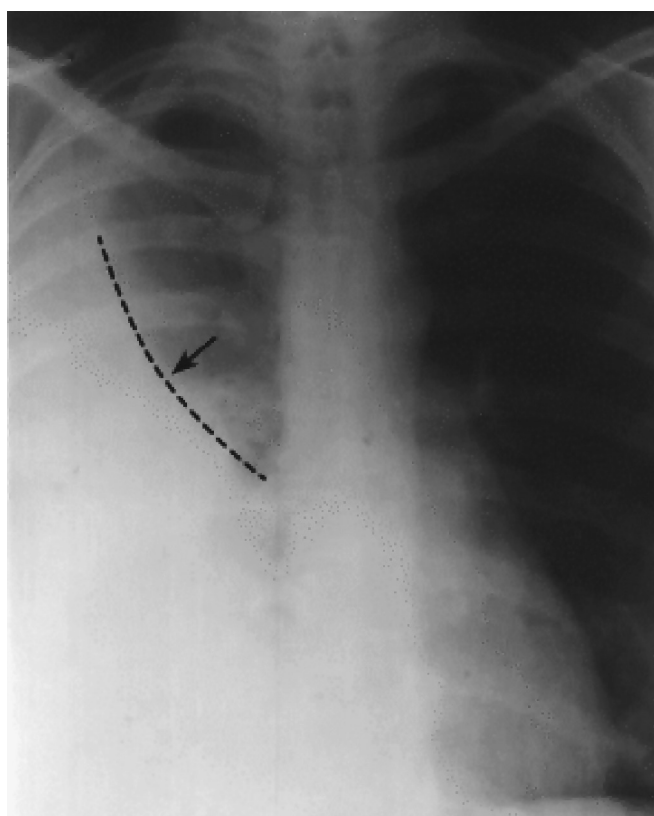
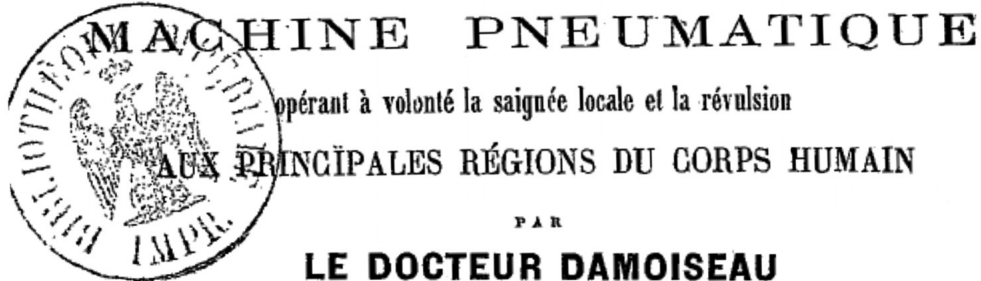


Fig. 13. Left: Damoiseau–Ellis line (arrowed) on chest X-ray of a female patient B., 32 years old. Diagnosis: Effusion pleurisy. A case observed by Y.S. Stroeв [16]. Right: Calvin Ellis



LA TERABDELLE

OU



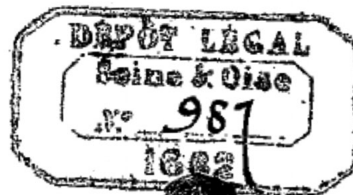
MACHINE PNEUMATIQUE

opérant à volonté la saignée locale et la révulsion
AUX PRINCIPALES RÉGIONS DU CORPS HUMAIN

PAR

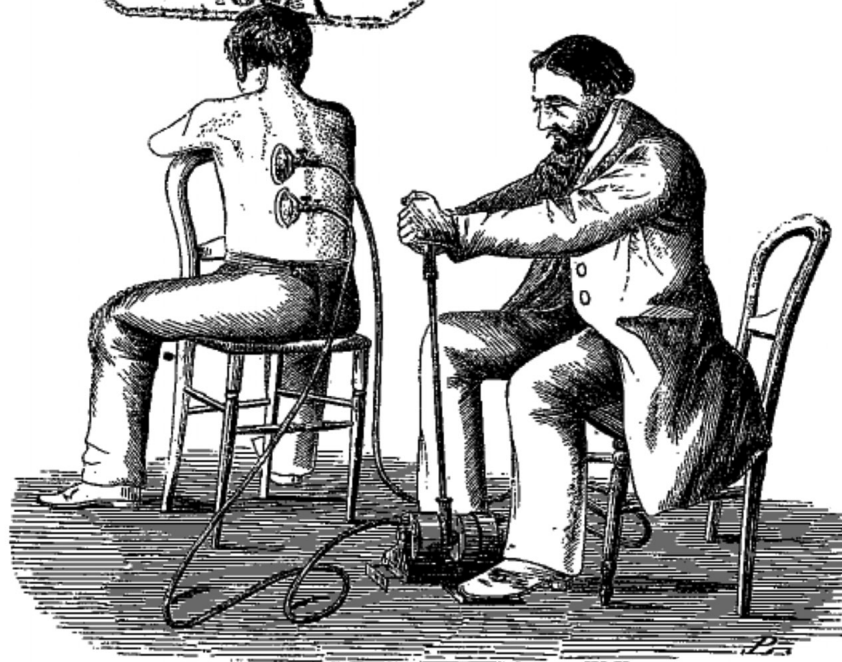
LE DOCTEUR DAMOISEAU

PRÉSIDENT DE L'ASSOCIATION MÉDICALE DE L'ORNE,
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS.



« Ne serait-il pas possible d'inventer un instrument qui agit à la manière des sangsues sur les téguments? Si on y parvenait, on rendrait un grand service. »

(LISFRANC, *Précis de méd. opératoire*, t. I, page 317.)



PARIS

J. B. BAILLIÈRE ET FILS,
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE IMPÉRIALE DE MÉDECINE,

Rue Hautefeuille, 19.

1862

Fig. 14. Dr. L.H.C. Damoiseau (?) testing his "La Terabdelle" machine [17]



Fig. 15. Michael-Anton Biermer

lung cavities joined with bronchus through narrow aperture or in pneumothorax communicating with bronchus (see previous article of this cycle [1] with a chest X-ray on its Fig. 1).

This sound characteristically becomes clearer if the patient will open his/her mouth. The cracked-pot sound may acquire metallic tune. It is produced by the jingling of air, moving through the narrow aperture, portion by portion, with pushes [22].

The heritage of classic Internal medicine is still alive serving to contemporary physicians along with modern instrumental and laboratory methods of diagnosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stroev Y.I., Churilov L.P. Physical methods of diagnosis in diseases of respiratory system and their pathophysiological basis. I. Interview and visual examination. *Rus. Biomed. Res.* 2019; 4(2): 3–16.
2. Stroev Y.I., Churilov L.P. Palpation in cardiovascular diseases. *Rus. Bio-med. Res.* 2018; 3(2): 9–17.
3. Stroev Y.I., Churilov L.P. Percussion in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3(4): 3–7.
4. Котовщиков Н.И. Руководство к клиническим методам исследования внутренних болезней. Изд 3-е. Казань: Типо-литография Императорского университета. 1903: 635.
5. Лига выпускников Казанского государственного медицинского университета. Кафедра врачебной диагностики. Казань. До-



Fig. 16. Chest X-ray in right side spontaneous pneumothorax. Case observed by Y.I. Stroev



Fig. 17. Chest X-ray in right side iatrogenic artificial pneumothorax applied for treatment of lung tuberculosis patient. Case observed by Y.I. Stroev

ступен по: URL: <http://www.lvkgmu.ru/diagnost.html> (accessed: 28.12.2019).

6. Строев Ю.И. Эхо Первой Мировой войны. К 100-летию счётной камеры Н.К. Горяева. Очерки истории медицины. СПб.: СпецЛит; 2015: 350–7.

7. Йонаш В. Клиническая кардиология. Пер. с чешского. Прага: Государственное издательство медицинской литературы; 1966: 15–60.
8. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Внутренние болезни. Дифференциальная диагностика и лечение. Учебник. М.: Медицинское информационное агентство; 2015: 776.
9. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Голочевская В.С., Плетнева Н.Г., Шептулин А.А. Пропедевтика внутренних болезней. Учебник. 5-е издание, переработанное и дополненное. М.: Медицина; 2001: 592.
10. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Руководство в 10 томах. Т. 3. Диагностика болезней органов дыхания. М.: Медицинская литература; 2013: 464.
11. Громнацкий Н.И. Внутренние болезни. М.: Медицинское информационное агентство; 2010: 688.
12. Мадьяр И. Дифференциальная диагностика внутренних органов. Пер. с венг. Т. I–II. Будапешт: Изд-во Академии наук Венгрии; 1987: 1155.
13. Janos Plesch — Einsteins Arzt und Freund. URL: https://www.menschestein.de/biografie/biografie_jsp/key=3111/mkey=4140.html (accessed 28.12.2019).
14. Skoda J. Abhandlung über Perkussion und Auskultation. Vienna: Müsle and Braumüller, 1839.
15. Ladendorf A. Das Microphon als diagnostisches Hülfsmittel. Berl. Klin. Woch. 1878; 15(38): 565–6.
16. Чурилов Л.П., Колобов А.В., Строев Ю.И. Толковый словарь избранных медицинских терминов. Эпонимы и образные выражения. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2010: 336.
17. Damoiseau L.C.H. La Terabdelle ou machine pneumatique opérant à volonté la saignée lo-cale et la révulsion aux principales régions du corps humain. Paris: J.B. Bailliére et fils; 1862: 74.
18. Enersen O.-D. (Ed.) Whonamedit? A Dictionary of Medical Eponyms. Available by: URL: <http://www.whonamedit.com/> (accessed 28.12.2019).
19. Churilov L.P. A Russian-born German Karl Andreyevich Rauchfuss: First doctor who took on the white gown. Rus. Biomed. Res. 2016; 1(1): 44–47.
20. Яковлева А.Ю. Пропедевтика внутренних болезней. Конспект лекций. М.: Эксмо; 2007: 160.
21. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Auscultation in cardiovascular diseases. Rus. Biomed. Res. 2018; 3(3): 3–13.
22. Котовщчиков Н.И. О шуме треснувшего горшка. Оттиск из Рус. медицина, 1885; 33–34: 1–10. СПб.: Типография П.И. Шмидта, 1885:10.
- URL: <http://www.lvkgmu.ru/diagnost.html> (accessed: 28.12.2019). (in Russian)
6. Stroyev YU.I. Ekho Pervoy Mirovoy voyny. [Echo of the First World War]. K 100-letiyu schotnoy kamery N.K. Goryayeva. Ocherki istorii meditsiny. SPb.: SpetsLit; 2015: 350–7. (in Russian).
7. Yonash V. Klinicheskaya kardiologiya. [Clinical cardiology]. Per. s cheshskogo. Praga: Gosu-darstvennoye izdatel'stvo meditsinskoy literatury; 1966: 15–60. (in Russian).
8. Bokarev I.N., Popova L.V. Vnutrenniye bolezni. Differentsial'naya diagnostika i lecheniye. [Internal illnesses. Differential diagnosis and treatment]. Uchebnik. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2015: 776. (in Russian).
9. Vasilenko V.KH., Grebenev A.L., Golochevskaya V.S., Pletneva N.G., Sheptulin A.A. Propedevtika vnutrennikh bolezney. [Propaedeutics of Internal Medicine]. Uchebnik. 5-ye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. M.: Meditsina; 2001: 592. (in Russian).
10. Okorokov A.N. Diagnostika bolezney vnutrennikh organov. [Diagnosis of diseases of internal organs]. Rukovodstvo v 10 tomakh. T. 3. Diagnostika bolezney organov dykhaniya. M.: Meditsinskaya literatura; 2013: 464. (in Russian).
11. Gromnatskiy N.I. Vnutrenniye bolezni. [Internal illnesses]. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2010: 688. (in Russian).
12. Mad'yar I. Differentsial'naya diagnostika vnutrennikh organov. [Differential diagnosis of internal organs]. Per. s veng. T. I–II. Budapesht: Izd-vo Akademii nauk Vengrii; 1987: 1155. (in Russian).
13. Janos Plesch — Einsteins Arzt und Freund. URL: https://www.menschestein.de/biografie/biografie_jsp/key=3111/mkey=4140.html (accessed 28.12.2019).
14. Skoda J. Abhandlung über Perkussion und Auskultation. Vienna: Müsle and Braumüller, 1839.
15. Ladendorf A. Das Microphon als diagnostisches Hülfsmittel. Berl. Klin. Woch. 1878; 15(38): 565–6.
16. Churilov L.P., Kolobov A.V., Stroyev YU.I. Tolkovyy slovar' izbrannykh meditsinskikh terminov. Eponimy i obraznyye vyrazheniya. [Eponyms and figurative expressions]. SPb.: ELBI-SPb; 2010: 336.
17. Damoiseau L.C.H. La Terabdelle ou machine pneumatique opérant à volonté la saignée lo-cale et la révulsion aux principales régions du corps humain. Paris: J.B. Bailliére et fils, 1862: 74.
18. Enersen O.-D. (Ed.) Whonamedit? A Dictionary of Medical Eponyms. Available by: URL: <http://www.whonamedit.com/> (accessed 28.12.2019).
19. Churilov L.P. A Russian-born German Karl Andreyevich Rauchfuss: First doctor who took on the white gown. Rus. Biomed. Res. 2016; 1(1): 44–47.
20. Yakovleva A. YU. Propedevtika vnutrennikh bolezney. [Propaedeutics of internal diseases]. Konspekt lektsiy. M.: Eksmo; 2007. 160. (in Russian).
21. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Auscultation in cardiovascular diseases. Rus. Biomed. Res. 2018; 3(3): 3–13.
22. Kotovshchikov N.I. O shume tresnuvshego gorshka. [About the noise of a cracked pot]. Ottisk iz Rus. meditsina, 1885; 33–34: 1–10. SPb.: Tipografiya P.I. Shmidta, 1885: 10. (in Russian).

REFERENCES

1. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Physical methods of diagnosis in diseases of respiratory system and their pathophysiological basis. I. Interview and visual examination. Rus. Biomed. Res. 2019; 4(2): 3–16.
2. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Palpation in cardiovascular diseases. Rus. Bio-med. Res. 2018; 3(2): 9–17.
3. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Percussion in cardiovascular diseases. Rus. Biomed. Res. 2018; 3(4): 3–7.
4. Kotovshchikov N.I. Rukovodstvo k klinicheskim metodam issledovaniya vnutrennikh bolezney. [Guide to clinical research methods for internal diseases]. Izd 3-ye. Kazan': Tipo-litografiya Imperatorskogo universiteta. 1903: 635. (in Russian).
5. Liga vypusknikov Kazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo uni-versiteta. Kafedra vrachebnoy diagnostiki. Kazan'. Dostupen po:

Acknowledgement: The authors contributed equally into this work and declare no conflict of interest.

КОРРЕКЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ, ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ СУКЦИНАТ-СОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

© Андрей Глебович Васильев¹, Николай Валентинович Хайцев¹, Алексей Львович Балашов¹, Лев Дмитриевич Балашов¹, Алефтина Алексеевна Кравцова¹, Александр Петрович Трашков², Ксения Владимировна Морозова¹

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

² Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова. 188300, Ленинградская обл., Гатчина, Орлова Роща, 1

Контактная информация: Андрей Глебович Васильев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail.: avas7@mail.ru

Резюме. Проведено гематологическое, биохимическое и функциональное исследование сердечно-сосудистой, дыхательной и кровеносной систем по оценке эффективности и безопасности инфузионной терапии сукцинатсодержащими препаратами Цитофлавин и Реамберин, в сравнении с препаратами Мексидол, Церебролизин и Стерофундин на модели острой массивной (35 мл/кг массы тела) кровопотери у крыс. Оценивалась активность ферментативного звена антиоксидантной системы. Патогенез острой массивной кровопотери на используемой экспериментальной модели включает в себя развитие гиповолемического шока постгеморрагического генеза, острой постгеморрагической анемии тяжелой степени. Применение исследуемых препаратов (Цитофлавин, Реамберин) и препаратов сравнения (Мексидол, Стерофундин) способствовало эффективной профилактике и терапии наблюдаемых нарушений работы различных органов и систем животных на используемой в эксперименте модели острого патологического процесса. Применение препарата сравнения (Церебролизин) показало невысокую эффективность на используемой в эксперименте модели острого патологического процесса при сохранении удовлетворительного профиля безопасности. Наибольшая эффективность (по совокупности оцениваемых терапевтических эффектов) наблюдалась при применении препарата Цитофлавин.

Ключевые слова: гематологические и биохимические показатели, массивная острая кровопотеря, геморрагический шок, постгеморрагическая анемия, Цитофлавин, Реамберин, Мексидол, Стерофундин, Церебролизин.

CORRECTION OF HEMATOLOGICAL, CARDIOVASCULAR AND PULMONARY PARAMETERS WITH SUCCINATE PREPARATIONS IN WHITE RATS AFTER MASSIVE BLOOD LOSS

© Andrey G. Vasiliev¹, Nikolai V. Haitsev¹, Alexey L. Balashov¹, Lev D. Balashov¹, Alefina A. Kravtsova¹, Alexander P. Trashkov², Ksenia V. Morozova¹

¹ SPbSPMU

² Petersburg Nuclear Physics institute named after B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov institute", Gatchina, Russia. Petersburg Institute of Nuclear Physics B.P. Konstantinova. 188300, Leningrad Region, Gatchina, Orlova Roscha, 1

Contact information: Andrey Glebovich Vasiliev — MD, professor, head of the department of pathological physiology with a course of immunopathology. E-mail.: avas7@mail.ru

Abstract. Hematologic, biochemical and functional studies of pulmonary, cardiovascular and hematologic systems assessing the effectiveness and safety of infusion therapy with succinate-containing medications Cytoflavin and Reamberin in comparison to Mexidol, Cerebrolysin and Sterofundin (35 ml/kg body mass) has

been accomplished in an acute massive hemorrhage model in rats. Antioxidant system enzyme activity was assessed. Acute massive hemorrhage pathogenesis in the experimental model utilized includes hypovolemic posthemorrhagic shock and severe posthemorrhagic anemia. The use of the studied medications (Cytoflavin and Reamberin) in comparison to Mexidol, Cerebrolysin and Sterofundin contributed to effective prophylaxis and therapy of various organs and systems disorders in the utilized acute experimental model. The use of Cerebrolysin has not demonstrated high effectiveness in the utilized acute pathologic process model while the safety profile had been maintained. Maximum effectiveness according to integrated therapeutic effects was characteristic of Cytoflavin.

Key words: hematologic and biochemical parameters, massive acute hemorrhage, hemorrhagic shock, posthemorrhagic anemia, Cytoflavin, Reamberin, Mexidol, Cerebrolysin, Sterofundin.

Острая массивная кровопотеря — это потеря более 50% объема циркулирующей крови в течение 3 часов или 150 мл/мин⁻¹ в пересчете на среднюю скорость кровотока [18]. Своевременная диагностика массивной кровопотери обеспечивает энергичные и эффективные действия для предотвращения развития геморрагического шока, в основе которого лежит неадекватная капиллярная перфузия, сопровождающаяся снижением оксигенации и нарушением метаболизма тканей и органов [6, 2, 10].

В условиях гипоксии и прогрессирующего энергодиффицита нарушаются процессы биологического окисления, что приводит к повышению уровня гидроксильных, супероксидных и пероксидных радикалов, активации свободнорадикальных механизмов повреждения клеточных структур [22, 15]. Если в физиологических условиях продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) вырабатываются во всех клетках как звено аэробного метаболизма и контролируются антиоксидантной системой (АОС), то при критических условиях гомеостаза возникает дисбаланс системы ПОЛ-АОС [8, 14]. Именно недостаточность компонентов системы антиоксидантной защиты, на фоне усиления окислительного воздействия, приводит к развитию «оксидативного стресса», являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран и затрагивающего как билипидный слой, так и мембранные белки, включая ферменты, участвующие в дыхательной цепи митохондрий [21, 22, 17, 13].

Глобальная ишемия тканей головного мозга определяет важность защиты его структурных элементов, в том числе эндотелия и астроцитов [9, 16, 5, 11]. Возникают неврологические последствия острой массивной кровопотери, которые зависят и от сочетания сопутствующих повреждающих факторов (операционной травмы, гипоксии экзогенного генеза, церебральной эмболии и др.).

Важнейшим этапом оказания медицинской помощи пациентам с массивной кровопотерей является восполнение и поддержание достаточного ОЦК. Это делает рациональную инфузионно-трансфузионную терапию основным средством профилактики и лечения осложнений острой потери крови. В настоящее время фармацевтический рынок насыщен различными коллоидными и кристаллоидными препаратами отечественного и зарубежного производства. Вместе с тем, оценка

их клинической эффективности и безопасности у пациентов с острой кровопотерей недостаточно полно описана в научной литературе, зачастую носит регистрационно-описательный характер. Выбор препарата и тактика терапии часто основывается на личном опыте врача. Это делает поиск новых, патогенетически обоснованных, высокоэффективных средств инфузионной поддержки пациентов с массивными кровотечениями одной из актуальных задач современной фармакологии.

В настоящее время для лечения острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, уменьшения повреждения головного мозга широко используют комбинацию янтарной кислоты, инозина, рибофлавина и никотинамида, которые входят в структуру отечественного лекарственного препарата Цитофлавин и улучшают энергетический обмен клетки на различных уровнях [16]. Однако эффективность Цитофлавина для различных систем организма при острой массивной кровопотере не изучалась и нуждается в проведении специального исследования.

Цель исследования: изучить влияние сукцинатсодержащих препаратов («Цитофлавин» и «Реамберин») на нарушения в системе крови, дыхания и сердечно-сосудистой системе при острой массивной кровопотере у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 670 самцах белых крыс массой тела 195–205 г., разведения ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Были сформированы 8 экспериментальных групп:

Контроль» (n=12) — интактные крысы;

«Кровопотеря» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови объемом 30 мл/кг массы тела;

«Физраствор» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией физиологическим раствором;

«Цитофлавин» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Цитофлавин;

«Реамберин» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Реамберин;

«Мексидол» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Мексидол;

«Церебролизин» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Церебролизин;

«Стерофундин» (n=94) — крысы, у которых производили взятие крови с последующей инфузионной терапией препаратом Стерофундин.

Сведения об исследуемых лекарственных препаратах.

ЦИТОФЛАВИН производства ООО «Научно-технологической фармацевтической фирмы «ПОЛИСАН» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»). *Активные компоненты:* янтарная кислота, никотинамид, рибоксин (*инозин*), рибофлавина мононуклеотид. Улучшает коронарный и мозговой ток крови, активизирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает нарушенное сознание, способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшению когнитивных функций мозга.

РЕАМБЕРИН производства ООО «НТФФ «ПОЛИСАН». *Активный компонент:* меглюмина натрия сукцинат. Обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием.

Сведения о препаратах сравнения.

МЕКСИДОЛ производства НПК ГУ МЗ РФ. *Активные вещества:* этилметилгидроксипиридина сукцинат. Антиоксидантное и антигипоксическое средство с ноотропным действием.

ЦЕРЕБРОЛИЗИН производства EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG. *Активные вещества:* комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи. Повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма мозга.

СТЕРОФУНДИН производства Б. Браун Мельзунген АГ, Германия, Карл-Браун Штрассе 1, Д-34209, Мельзунген. *Активные вещества:* натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорида гексагидрат, кальция хлорида дигидрат, натрия ацетата тригидрат, яблочная кислота. Применяется для поддержания и восстановления водно-электролитного и кислотно-основного баланса.

Моделирование острой массивной кровопотери производили путем взятия крови в систему Monovette (SARSTEDT, Германия) из сердца крысы.

Введение исследуемых препаратов и физиологического раствора после острой массивной кровопотери производили в хвостовые вены крыс в объеме, эквивалентном объему взятой крови, через 30 минут после взятия крови (35 мл/кг массы тела животного).

Цитофлавин вводили в объеме 0,2 мл в 6,8 мл физиологического раствора,

Реамберин вводили в объеме 7,0 мл,

Мексидол вводили в дозе 15 мг/кг (0,3 мл) в 6,7 мл физиологического раствора,

Церебролизин вводили в объеме 0,2 мл в 6,8 мл физиологического раствора,

Стерофундин вводили в объеме 7,0 мл.

Инфузионная терапия проводилась на протяжении 10 суток эксперимента с 1-х по 9-е сутки от момента острой кровопотери. Объем инфузионной терапии (с 1-х по 9-е сутки):

Цитофлавин вводили в объеме 0,2 мл в 2,8 мл физиологического раствора (1,0 мл препарата/кг массы тела животного),

Реамберин вводили в объеме 3,0 мл (15 мл препарата/кг массы тела животного),

Мексидол вводили в дозе 15 мг/кг (0,3 мл) массы тела животного в 2,7 мл физиологического раствора,

Церебролизин вводили в объеме 0,2 мл в 2,8 мл физиологического раствора (1,0 мл препарата/кг массы тела животного),

Стерофундин вводили в объеме 3,0 мл (15 мл препарата/кг массы тела животного).

Взятие крови производили в 1-е, 3-и, 7-е и 10-е сутки после кровопотери путем транскутанной пункции сердца крысы в объеме не менее 6 мл. Взятие крови в дни введения инфузионных препаратов производилось через 3–4 часа после процедуры.

Определяли: гематокрит (HCT), эритроциты (RBC), ретикулоциты (RTC), эритроцитарный анизоцитоз (RDW_{RBC}), лейкоциты (WBC), лейкоцитарную формулу, тромбоциты (PLT), тромбоцитарный анизоцитоз (RDW_{PLT}). Мазок крови окрашивали по Май-Грюнвальд-Гимза. Расчет абсолютного количества форменных элементов производили в камере Горяева.

Экспресс-исследование биохимических показателей в крови подопытных животных производили при помощи анализатора ABBOTT i-STAT (Abbott Laboratories, США) и одноразовых картриджей CG8+. Для анализа использовали 95 мкл крови. Определяли: pH крови, парциальное содержание углекислого газа (pCO_2), парциальное содержание кислорода (pO_2), концентрацию бикарбонатного аниона (HCO_3^-), сатурацию крови (sO_2), концентрацию ионов натрия (Na^+), калия (K^+), содержание глюкозы (Glu) и гемоглобина (HGB).

Обработку крови осуществляли сразу после ее взятия по [12, 4].

Общепринятыми методами *in vitro* определяли: общее содержание белков в плазме крови (Обелок), концентрацию общего билирубина (ОБ) и его прямой фракции (ПБ), активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего холестерина (ОХ), триацилглицеридов (ТАГ) [7, 1, 19, 20, 3].

Состояние антиоксидантной системы и интенсивность перекисного окисления оценивали по уровню каталазы крови, супероксиддисмутазы (СОД) и концентрации малонового диальдегида (МДА).

Определяли: частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД). Исследование проводили при помощи гемодинамического монитора Philips mp 20 и программно-аппаратного комплекса PhysExp (ООО «Cardioprotect», Россия).

Статистическая обработка производилась при помощи пакета программ SPSS for Windows 13.0. Данные приведены в виде $M \pm SE$ (средняя арифметическая \pm ошибка средней арифметической). Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента. Достоверным уровнем отличий принимали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острая массивная кровопотеря приводила к развитию у крыс гиповолемического шока тяжелой степени. Послеоперационная летальность в группе «Кровопотеря» составила 32% (табл. 1). Как правило, животные погибали в течение первых суток от момента взятия крови (80% от общего числа погибших особей в группе), что соответствует острейшей и острой стадиям патологического процесса. Причиной смерти во всех случаях являлась острая сердечно-сосудистая не-

достаточность. Компенсаторные механизмы на этом этапе эксперимента включали в себя активацию работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем: у всех животных ЧСС превышала 650 уд/мин, ЧДД — 200 актов/минуту.

К исходу первого часа эксперимента наблюдалась постепенная стабилизация состояния животных (урезание ЧСС и ЧДД, выход из наркоза, начальная индукция локомоторной активности и пищевого поведения). До окончания условной острой стадии эксперимента (1-е сутки исследования) наблюдались выраженные остаточные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем по типу восстановления животного от гиповолемического шока. Помимо сниженной двигательной активности животных, отмечалось бледность глаз (изменение цвета глаз от красного до бледно-розового) и анурия в течении 8–18 часов от момента моделирования тяжелого шока. Гибель животных в этот период наблюдений обусловлена срывом механизмов краткосрочной адаптации к гиповолемии и циркуляторной гипоксии

Таблица 1. Летальность крыс от острой кровопотери при ее коррекции лекарственными препаратами

Группа	Период наблюдений	Летальность		
		Кол-во павших	Процент от исходного объема 95% ДИ	особей выборки в группе/подгруппе
Контроль (n=12)	1-е сутки	<i>Летальность крыс в контрольной группе не наблюдалась на всем протяжении исследования</i>		
	>1-х суток			
	Общая летальность			
Кровопотеря (n=94)	1-е сутки	24	80	61,4–92,3
	>1-х суток	6	20	7,7–38,6
	Общая летальность	30	32	22,7–42,3
Физраствор (n=94)	1-е сутки	25	86	68,3–96,1
	>1-х суток	4	14	3,9–31,7
	Общая летальность	29	31	21,7–41,2
Цитофлавин (n=94)	1-е сутки	20	→ 100	—
	>1-х суток	0	→ 0	—
	Общая летальность	20	21	13,5–30,9
Реамберин (n=94)	1-е сутки	17	94	7,3–99,9
	>1-х суток	1	6	0,1–27,2
	Общая летальность	18*	19	11,8–28,6
Мексидол (n=94)	1-е сутки	22	92	73,0–99,0
	>1-х суток	2	8	1,0–27,0
	Общая летальность	24	26	17,1–35,6
Церебролизин (n=94)	1-е сутки	27	87	70,2–96,4
	>1-х суток	4	13	3,6–29,8
	Общая летальность	31	33	23,6–43,4
Стерофундин (n=94)	1-е сутки	17	→ 100	—
	>1-х суток	0	→ 0	—
	Общая летальность	17*	18	10,9–27,4

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Кровопотеря»

и может быть объяснена индивидуальными особенностями животных и тяжестью проведенного оперативного вмешательства.

Смертность подопытных крыс (табл. 1), начиная со 2-х суток эксперимента, вызвана полной дезадаптацией систем жизнеобеспечения животных, обострением латентных сопутствующих заболеваний и врожденных пороков развития, не проявившихся в ходе наблюдений в период карантинирования животных.

Эквивалентное восполнение утраченного объема крови препаратами инфузионной терапии, проведенное на 30-й минуте эксперимента, в значительной степени способствовало коррекции наблюдаемых гемодинамических нарушений и приводило к снижению показателей послеоперационной летальности (табл. 1–2).

Применение исследуемых препаратов и препаратов сравнения для коррекции гиповолемического шока тяжелой степени не приводило к достоверному увеличению летальности

Таблица 2. Интегральные показатели состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс с острой массивной кровопотерей при её коррекции лекарственными препаратами (M±SE)

Группы	Период наблюдений	Исследуемые показатели			
		ЧДД	ЧСС	САД	ДАД
Контроль	0-е сутки	106,9±4,88	510,5±13,90	130,1±10,04	94,5±6,06
Кровопотеря	1-е сутки	1 143,7±11,12	1 562,0±9,84	131,9±14,82	100,0±9,38
	3-и сутки	122,4±17,10	549,1±40,11	132,2±16,18	100,3±10,74
	7-е сутки	101,5±8,50	555,1±28,41	128,4±20,24	98,3±9,81
	10-е сутки	109,9±10,51	514,2±9,76	133,2±9,50	95,7±10,01
Физраствор	1-е сутки	1 167,9±29,15	621,3±22,5^{1,2}	133,1±13,33	94,9±9,15
	3-и сутки	118,6±12,13	541,8±33,52	127,9±10,04	102,1±9,17
	7-е сутки	116,0±9,93	524,2±17,80	130,5±10,18	99,8±10,04
	10-е сутки	104,5±10,52	500,0±22,41	129,8±9,80	97,0±8,25
Цитофлавин	1-е сутки	155,9±13,02 ¹	1 563,6±10,11	122,3±23,43	101,7±10,11
	3-и сутки	117,3±9,84	516,8±31,24	120,7±21,00	102,6±9,74
	7-е сутки	105,2±12,17	520,4±18,21	132,5±30,11	91,6±10,44
	10-е сутки	101,8±20,15	511,9±11,61	122,2±13,25	93,0±10,17
Реамберин	1-е сутки	165,2±13,55¹	588,2±25,00¹	130,4±13,13	93,1±11,77
	3-и сутки	111,7±10,40	516,5±23,15	129,1±11,35	99,9±10,12
	7-е сутки	111,1±12,30	520,2±24,59	127,4±16,14	92,5±10,24
	10-е сутки	109,5±11,00	517,2±10,95	130,5±14,03	93,5±8,20
Мексидол	1-е сутки	158,3±14,02¹	534,5±12,85²	133,5±9,15	98,4±10,03
	3-и сутки	116,1±9,86	520,3±29,87	128,2±11,04	103,5±13,61
	7-е сутки	122,8±18,15	528,4±25,66	130,8±9,15	100,7±9,24
	10-е сутки	109,1±9,88	518,1±24,00	128,5±10,31	97,6±10,16
Церебролизин	1-е сутки	148,2±9,86¹	586,8±26,13¹	127,1±24,06	102,1±8,85
	3-и сутки	119,8±13,52	518,1±27,14	129,1±11,75	100,4±13,41
	7-е сутки	119,0±17,14	515,8±23,36	131,5±13,10	98,9±10,23
	10-е сутки	111,4±10,72	509,4±21,10	124,8±10,04	98,2±12,12
Стерофундин	1-е сутки	153,7±11,86¹	578,9±26,16¹	132,2±9,84	101,1±8,92
	3-и сутки	117,8±10,42	519,5±33,71	130,4±11,52	98,5±9,70
	7-е сутки	112,7±13,40	525,3±29,75	127,7±8,79	104,2±13,20
	10-е сутки	109,6±9,09	511,4±21,09	126,1±9,33	96,3±8,71

¹ — p<0,05 по сравнению с группой «Контроль»; ² — p<0,05 по сравнению с группой «Кровопотеря».

подопытных животных, что указывает на удовлетворительный профиль безопасности этих методов терапии изучаемого патологического процесса.

Наиболее высокие показатели эффективности в отношении рассматриваемого показателя, отражающего степень напряженности модели, были зарегистрированы в группах крыс, получавших Стерофундин, Реамберин и Цитофлавин. Введение подопытным животным этих препаратов приводило к существенному и клинически значимому снижению общей летальности в обследованных группах в 1,8 раза ($p=0,029$), 1,7 раза ($p=0,045$) и 1,5 раза ($p=0,099$), соответственно, за счет предотвращения гибели животных в острейшую и острую стадии патогенеза острой кровопотери. Наблюдаемый единственный случай гибели животного в отсроченный период наблюдений (3-и сутки) в группе крыс, получавших препарат Реамберин, на наш взгляд, является случайным событием и может рассматриваться как артефакт исследования.

Применение физиологического раствора, в качестве средства контроля терапевтического воздействия восполнения объема циркулирующей крови, а также препаратов Мексидол и Церебролизин на изучаемой модели патологического процесса оказалось малоэффективным по показателю «летальность» (табл. 1).

Массивная кровопотеря приводила к выраженным гемодинамическим нарушениям, регистрируемым на протяжении первых 3-х суток эксперимента. Этот период сопровождался острой адаптацией сердечно-сосудистой и дыхательной систем животных к циркуляторной и гемической гипоксии, что проявлялось в значительном увеличении всех исследуемых показателей системной гемодинамики у крыс группы «Кровопотеря», по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы (табл. 2).

Данные, представленные в таблице 2, указывают на отсутствие значимых изменений со стороны основных гемодинамических показателей подопытных животных на фоне введения исследуемых препаратов и препаратов сравнения. Исключением является изменение работы сердечно-сосудистой системы в группе крыс с острой массивной кровопотерей на фоне применения препарата Мексидол. Применение Мексидола приводило к выраженному, статистически значимому уменьшению ЧСС (табл. 2). При этом остальные гемодинамические показатели в группе «Мексидол» достоверно не отличались от результатов, полученных в группе «Кровопотеря».

В рамках настоящего исследования не представляется возможным дать исчерпывающее объяснение наблюдаемому эффекту препарата Мексидол; снижение ЧСС на фоне его применения у животных с гиповолемическим шоком тяжелой степени выявлено впервые и нуждается в дополнительной оценке.

Острая массивная кровопотеря приводила к значительным нарушениям в системе крови экспериментальных животных, что проявлялось в изменении содержания форменных элементов крови (табл. 3–4), ее биохимического профиля,

работы ключевых компонентов антиоксидантной системы (табл. 5).

К концу первых суток у всех животных, переживших массивную кровопотерю, происходило развитие тяжелой формы острой постгеморрагической анемии (ОПГА), что выражалось в статистически значимом уменьшении величины гематокрита, концентрации гемоглобина и содержания эритроцитов, по сравнению с исходными показателями (табл. 3). Низкие значения НСТ, HGB и RBC, достоверно отличающиеся от контрольных значений, регистрируются практически во всех обследуемых группах на протяжении первых 3 суток эксперимента, что является подтверждением степени тяжести выбранной модели постгеморрагического гиповолемического шока.

Анализ результатов исследования содержания в периферической крови крыс клеток эритроидного происхождения выявил признаки повышения активности красного костного мозга, что проявлялось тенденцией к нарастанию гематокрита с 3 до 7 суток послеоперационного периода, преимущественно за счет активации работы костного мозга крыс и, как следствие, увеличения количества ретикулоцитов. При этом, количество зрелых эритроцитов в крови крыс экспериментальных групп было незначительно снижено и достоверно отличалось от контрольных значений. Полная нормализация картины крови у крыс группы «Кровопотеря» была отмечена только к окончанию исследования (10-е сутки) (табл. 3–4).

Введение животным с острой массивной кровопотерей исследуемых препаратов и препаратов сравнения оказало мягкий, корригирующий эффект, заключающийся в активации работы костного мозга. Это проявлялось в быстром восполнении содержания эритроцитов в периферической крови, преимущественно за счет ретикулоцитов. Уже на первые сутки исследования уровень RTC в крови крыс групп, получавших лекарственные препараты, достоверно превышал контрольные значения ($p<0,01$). Значения этого показателя оставались на достоверно высоком уровне на всем протяжении периода наблюдений (табл. 3). Активация работы красного костного мозга способствовала более раннему восстановлению всех остальных показателей состояния эритроидной популяции форменных элементов крови.

Применение Церебролизина и физиологического раствора (положительный контроль эффектов быстрого восполнения ОЦК кристаллоидными растворами) практически не оказало влияния на состояние эритроидного ростка кроветворения. Практически на всем протяжении периода наблюдения уровень НСТ, RBC, RTC и HGB у крыс этих групп статистически значимо не отличался от показателей группы «Кровопотеря» (табл. 3). Это свидетельствует об отсутствии влияния указанных соединений на продукцию эритроидных клеток.

Качественный и количественный анализ лейкоцитарной формулы периферической крови подопытных крыс выявил незначительную тенденцию к повышению общего содержания лейкоцитов к третьим суткам после кровопотери, незначительно выходящую за пределы верхней границы нормы, принятой в лаборатории ($WBC; 16,0 \times 10^9/\text{л}$). Применение

Таблица 3. Состояние эритроцитарного роста кроветворения у крыс с острой кровопотерей при её коррекции лекарственными препаратами (M±SE)

Группы	Период наблюдений	Исследуемые показатели				
		HCT, %	RBC, $\times 10^{12}/л$	RTC, %/RBC	HGB, г/л	RDW _{RBC} , %
Контроль	0-е сутки	48,2±1,01	8,3±0,40	15,0±1,32	130,2±4,17	19,9±2,07
Кровопотеря	1-е сутки	22,5±4,12¹	3,1±0,87¹	14,1±3,55	80,1±7,13¹	17,9±6,42
	3-и сутки	30,9±1,20¹	3,5±1,05 ¹	22,2±1,54¹	82,4±10,05¹	29,4±10,00
	7-е сутки	42,4±4,18	7,0±0,81	26,0±4,11¹	102,5±5,19¹	33,7±4,14¹
	10-е сутки	45,0±2,74	8,8±0,63	20,3±5,19	135,1±8,40	20,2±0,09
Физраствор	1-е сутки	21,4±6,08 ¹	3,5±1,24¹	13,3±4,02	61,0±4,50^{1,2}	19,1±8,33
	3-и сутки	25,9±7,11¹	3,5±2,13¹	22,0±1,18¹	88,5±9,26¹	24,5±12,08
	7-е сутки	40,5±8,00	8,1±1,53	29,2±3,86¹	109,1±4,24¹	24,7±11,10
	10-е сутки	42,1±5,13	8,2±1,36	21,1±7,02	126,2±10,18	21,1±7,30
Цитофлавин	1-е сутки	28,9±5,08¹	4,6±1,12 ¹	20,8±1,13 ^{1,2}	77,2±9,05 ¹	1,2 28,1±2,13
	3-и сутки	40,1±2,03^{1,2}	5,0±2,66 ¹	28,5±4,16 ¹	95,0±12,44 ¹	1 34,1±5,32
	7-е сутки	47,1±8,22	8,1±0,55	29,4±3,13¹	128,1±4,20²	32,6±6,05¹
	10-е сутки	49,2±3,42	8,5±0,80	1 23,5±4,01	128,5±7,00	18,5±1,20
Реамберин	1-е сутки	24,4±6,20¹	5,2±1,66 ¹	1,2 21,3±2,19	81,3±9,15 ¹	1,2 31,5±3,35
	3-и сутки	41,4±2,35^{1,2}	6,9±0,83 ²	25,3±1,27 ¹	92,1±9,13 ¹	1 31,1±4,26
	7-е сутки	44,4±10,33	8,0±1,14	25,3±3,35 ¹	134,1±1,75 ²	30,5±2,51 ¹
	10-е сутки	43,6±9,52	8,1±1,01	1 22,1±2,23	130,5±9,11	19,4±1,39
Мексидол	1-е сутки	22,1±9,08¹	4,0±0,55 ¹	1,2 21,3±2,55	86,4±5,90 ¹	1,2 30,1±3,84
	3-и сутки	35,1±4,16¹	4,2±1,33 ¹	24,4±4,86 ¹	86,9±11,26 ¹	1 29,5±3,13
	7-е сутки	48,5±7,00	8,6±1,24	25,2±3,18¹	111,0±6,20¹	30,4±3,22¹
	10-е сутки	44,4±9,25	8,4±1,00	21,1±6,53	126,1±11,31	21,7±3,58
Церебролизин	1-е сутки	26,0±5,01¹	3,1±1,01¹	12,2±2,18	89,9±8,28¹	20,2±8,02
	3-и сутки	29,3±3,57¹	3,3±1,13 ¹	24,1±2,00 ¹	85,2±9,13 ¹	30,1±4,22 ¹
	7-е сутки	40,5±8,00	7,7±1,12	24,2±3,08¹	99,7±10,41¹	30,6±3,01¹
	10-е сутки	49,3±3,51	8,0±2,03	19,1±4,13	135,0±7,35	25,5±8,14
Стерофундин	1-е сутки	28,1±8,25¹	4,5±0,66 ¹	1,2 23,5±2,61	89,2±5,19 ¹	1,2 31,2±5,21
	3-и сутки	37,1±9,15¹	5,1±1,14 ¹	25,1±1,13 ¹	114,7±6,12 ^{1,2}	1 33,2±5,42
	7-е сутки	47,1±1,15	6,6±2,10	25,5±3,38¹	105,1±4,24¹	30,0±3,27¹
	10-е сутки	48,2±0,86	8,9±1,15	1 23,9±2,11	138,5±11,60	22,1±2,44

¹ — p<0,05 по сравнению с группой «Контроль»; ² — p<0,05 по сравнению с группой «Кровопотеря».

у подопытных крыс препаратов Цитофлавин, Реамберин, Мексидол и Стерофундин оказало существенное влияние на динамику оцениваемого показателя: уже на 1-е сутки эксперимента уровень WBC достоверно превышал показатели группы «Контроль» (табл. 4), что может рассматриваться как важный саногенетический механизм восстановления организма животных с гиповолемическим шоком тяжелой степени.

Эффективность Церебролизина и физиологического раствора оказалась сравнительно низкой и практически не влияла на общее содержание лейкоцитов (табл. 4). Практически на всем протяжении периода наблюдений уровень WBC у животных этих групп статистически значимо не отличался от показателей группы «Кровопотеря» (табл. 3), что свидетель-

ствует об отсутствии влияния указанных соединений на продукцию миелоидных клеток.

При этом нарушений лейкоцитарной формулы на всем протяжении периода наблюдений ни в одной из экспериментальных групп выявлено не было.

Умеренно выраженный лейкоцитоз в периферической крови крыс на фоне острой массивной кровопотери можно объяснить мобилизацией этих форменных элементов из внутрисосудистого пристеночного пула с последующей их концентрацией в кровеносном русле и с нарушением механизмов эмиграции лейкоцитов при развитии ОПГА (изменение уровня экспрессии молекул клеточной адгезии, капиллярный «противоток» по механизму Старлинга и др.). Проводимая терапия

Таблица 4. Показатели активности миелоидного роста кроветворения у крыс с острой кровопотерей при её коррекции лекарственными препаратами (M±SE)

Группы	Период наблюдений	Исследуемые показатели		
		WBC, $n \times 10^9/\text{л}$	PLT, $n \times 10^9/\text{л}$	RDW _{PLT} , %
Контроль	0-е сутки	8,7±0,45	804,2 ±22,54	19,0±3,05
Кровопотеря	1-е сутки	9,4±1,87	1135,1±38,65 ¹	31,2±2,10 ¹
	3-и сутки	16,1±1,81¹	795,4±35,48	17,2±4,07
	7-е сутки	13,3±2,05¹	811,9±56,20	18,1±2,24
	10-е сутки	9,0±1,10	864,8±40,81	20,4±3,15
Физраствор	1-е сутки	9,2±1,22	1099,4±51,33¹	27,8±1,82¹
	3-и сутки	13,7±1,34¹	859,2±58,41	19,6±3,37
	7-е сутки	13,8±1,28¹	824,5±49,23	19,0±3,16
	10-е сутки	8,8±1,36	869,1±61,24	19,1±2,42
Цитофлавин	1-е сутки	11,1±0,91 ¹	1240,1±98,01 ¹	35,5±3,90 ¹
	3-и сутки	19,2±3,79¹	724,1±93,54	21,3±5,25
	7-е сутки	14,5±1,18¹	794,1±60,05	19,6±3,14
	10-е сутки	9,2±2,00	783,2±65,21	18,7±2,20
Реамберин	1-е сутки	13,0±0,37 ^{1,2}	1308,2±59,15 ^{1,2}	36,8±6,22 ¹
	3-и сутки	14,5±2,02¹	892,1±81,33	18,8±5,13
	7-е сутки	14,0±1,64¹	860,3±79,31	17,5±3,18
	10-е сутки	9,4±1,29	849,1±66,15	19,4±2,66
Мексидол	1-е сутки	10,5±0,29 ¹	1100,3±93,19 ¹	32,0±1,61 ¹
	3-и сутки	12,9±1,01¹	842,0±64,13	19,4±3,23
	7-е сутки	12,5±3,18	821,1±40,00	19,3±2,52
	10-е сутки	9,4±1,50	802,4±35,36	19,1±3,02
Церебролизин	1-е сутки	9,8±2,13	994,5±40,13¹	28,9±1,47¹
	3-и сутки	15,5±2,34¹	823,5±46,24	20,1±7,27
	7-е сутки	14,1±2,62¹	787,5±61,13	19,4±2,99
	10-е сутки	8,7±0,73	810,5±39,96	21,0±5,26
Стерофундин	1-е сутки	16,3±2,11 ^{1,2}	1197,3±55,73 ¹	34,5±4,47 ¹
	3-и сутки	16,4±2,21¹	757,1±59,88	20,0±4,77
	7-е сутки	10,4±3,40	763,0±60,72	21,2±5,13
	10-е сутки	9,5±1,52	821,4±52,19	18,9±2,45

¹ — $p < 0.05$ по сравнению с группой «Контроль»; ² — $p < 0.05$ по сравнению с группой «Кровопотеря».

метаболическими препаратами (Цитофлавин, Реамберин, Мексидол и Стерофундин), очевидно, способна ускорить процесс мобилизации лейкоцитов и, дополнительно, увеличить их продукцию в красном костном мозге.

Анализ содержания и функциональной активности тромбоцитов в периферическом кровотоке подопытных животных выявил характерное для патогенеза ОПГА статистически значимое увеличение тромбоцитокрита, регистрируемое уже к исходу 1-х суток во всех экспериментальных группах (табл. 4).

Проведение терапии приводит к умеренному волнообразному изменению уровня тромбоцитов в периферической крови, незначительно увеличивая тромбоцитокрит на начальных стадиях развития ОПГА и способствуя его снижению по мере стихания интенсивности патологического процесса (табл. 4). Наиболее выражено это наблюдалось при применении препаратов Реамберин, Цитофлавин и Стерофундин (табл. 4).

Вышеуказанная динамика уровня тромбоцитов прямо коррелировала с изменением показателей тромбоцитарного анизоцитоза ($r=0,713$; $p=0,041$; табл. 4), что является косвенным признаком быстрого увеличения тромбоцитарного пула из двух основных источников — красный костный мозг (более молодые и крупные форменные элементы) и секвестрационных пространств (более старые и мелкие форменные элементы).

Наблюдаемые колебания уровня тромбоцитов (резкое увеличение с последующей компенсацией) на фоне применения исследуемых препаратов, на наш взгляд, объясняются вовлеченностью этих форменных элементов в патогенез ОПГА на всех стадиях ее развития (активация тромбообразования для предотвращения кровотечения с последующим развитием кратковременной тромбоцитопении потребления) и мобилизацией форменных элементов из депо (селезенка, красный костный мозг) и из внутрисосудистого пристеночного пула. Наряду с этим, раннее эквивалентное восполнение ОЦК (особенно, препаратами с высокой метаболической активностью) приводит к существенному изменению течения постгеморрагической анемии и, вероятно, уменьшает продукцию факторов — индукторов гемопоза, в том числе, факторов роста тромбоцитов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению их содержания в кровотоке, наблюдаемому уже с 3-х суток эксперимента (табл. 4).

Биохимический анализ крови подопытных животных с острой массивной кровопотерей неожиданно не выявил серьезных нарушений метаболических процессов, что может быть обусловлено высокой реактивностью используемой в исследовании выборки лабораторных животных и большим резервом их адаптационно-приспособительных механизмов. Основные результаты, имеющие клинически и статистически достоверную динамику в ходе проведения эксперимента представлены в таблице 5.

К исходу первых суток в группах животных «Кровопотеря» и «Физраствор» наблюдалось незначительное уменьше-

ние содержания общего белка, достоверно отличающегося от контрольных показателей — меньше в среднем на 12,2% ($p=0,009$) и на 11,3% ($p=0,013$), соответственно (табл. 5). Применение любых препаратов способствовало сохранению протеинов крови на уровне, сопоставимом с группой «Контроль» на всем протяжении исследования. Вероятно это происходит за счет более эффективного перераспределения белков между интерстициальным и внутрисосудистым пространствами и/или за счет быстрой активации белоксинтетической функции печени.

Массивная кровопотеря, сопровождающаяся выходом в периферическую кровь большого количества «молодых» клеток из красного костного мозга (RTC) и мобилизацией «старых» клеток из пристеночного пула, депо и секвестрационных пространств, приводила к выраженному внутрисосудистому гемолизу, что проявлялось клинически значимой билирубинемией (табл. 5). Высокий уровень общего билирубина регистрировался с 1-х по 3-и сутки исследования (период интенсивного развития ОПГА). При этом наблюдалась умеренная тенденция к увеличению продукции прямого билирубина в крови животных ($p_{1-3\text{сут}}=0,059$), что является подтверждением нормальной работы гепатоцитов.

Терапия лекарственными препаратами и физиологическим раствором уже с 1-го дня эксперимента способствовала достоверному снижению содержания общего билирубина крови. При этом, средние значения ОБ в группе крыс «Реамберин», на всем протяжении исследования достоверно не отличались от контрольных значений и были статистически значимо меньше, чем в группе «Кровопотеря» (табл. 5).

Анализ активности в крови подопытных животных с острой кровопотерей ферментов-маркеров поражения печени (АЛТ, АСТ, ЛДГ и ЩФ) выявил факт их незначительного, недостоверного увеличения во всех обследованных группах, что является прямым доказательством нормальной работы этого органа в течение эксперимента. Коррекция гиповолемического шока тяжелой степени исследуемыми препаратами и препаратами сравнения также не приводила к статистически значимому изменению активности печеночных трансаминаз, дегидрогеназ и фосфатаз.

Патогенез острой массивной кровопотери включал в себя умеренное, статистически не значимое снижение суммарной концентрации в крови экспериментальных животных липопротеинов (ОХ), с их постепенным восстановлением к окончанию периода наблюдений (с 1-х по 10-е сутки; $p>0,20$). При этом не наблюдалось существенного изменения динамики содержания липидов в крови подопытных животных при проведении лечения, что свидетельствует о незначительном влиянии на обмен липидов исследуемых препаратов и препаратов сравнения.

Оценка газового состава, водно-электролитного и кислотно-основного баланса крови также указывают на высокую адаптационную способность лабораторных крыс при развитии острой кровопотери — уже к исходу первых суток исследования все показатели, относящиеся к вышеуказанным

Таблица 5. Биохимические показатели крови у крыс с острой кровопотерей при её коррекции лекарственными препаратами (M±SE)

Группы	Период наблюдений	Исследуемые показатели			
		Обелок, г/л	ОБ, мкмоль/л	СОД, у.е./мл	МДА, ммоль/л
Контроль	0-е сутки	66,3±2,01	9,6±0,93	7,3±0,95	15,1±1,01
Кровопотеря	1-е сутки	1 54,1±2,12	1 37,0±5,30	5,9±1,02	22,6±2,15 ¹
	3-и сутки	62,2±3,67	1 16,1±2,23	6,1±0,94	18,5±2,91
	7-е сутки	66,8±3,15	11,1±4,05	6,6±0,80	11,8±2,44
	10-е сутки	64,3±2,40	10,9±2,13	7,0±0,93	14,5±1,06
Физраствор	1-е сутки	55,0±1,70¹	22,4±4,62^{1,2}	5,1±0,22 ¹	25,1±2,00 ¹
	3-и сутки	68,2±2,33	18,2±3,10¹	6,3±0,72	16,3±3,40
	7-е сутки	61,5±4,04	10,4±5,17	7,1±0,93	14,9±3,81
	10-е сутки	65,4±1,18	11,1±5,69	7,2±0,60	15,9±2,50
Цитофлавин	1-е сутки	63,3±3,40²	15,2±3,00^{1,2}	6,4±0,67	19,0±4,17
	3-и сутки	64,6±2,52	9,9±1,11²	6,9±0,81	18,8±4,08
	7-е сутки	69,1±5,00	10,5±1,04	6,9±0,57	16,0±2,15
	10-е сутки	61,6±2,51	10,0±0,88	7,5±1,05	15,5±3,22
Реамберин	1-е сутки	65,1±4,29²	14,5±4,92²	6,4±0,53	21,0±1,19 ¹
	3-и сутки	62,9±5,11	14,0±4,51	6,9±1,12	20,0±5,05
	7-е сутки	65,4±5,13	9,3±2,48	6,4±0,90	16,6±3,35
	10-е сутки	65,1±3,01	10,2±1,04	6,8±0,75	15,2±2,84
Мексидол	1-е сутки	63,2±2,81²	15,1±2,90^{1,2}	6,6±0,49	18,3±2,90
	3-и сутки	62,6±5,47	11,3±4,19	6,4±0,55	18,5±2,91
	7-е сутки	64,4±4,35	10,0±3,16	6,2±1,20	16,6±5,00
	10-е сутки	62,0±3,68	10,0±2,50	7,3±0,50	15,0±2,14
Церебролизин	1-е сутки	61,8±3,22²	23,2±1,90^{1,2}	6,0±0,95	25,1±1,69 ¹
	3-и сутки	65,1±0,98	19,3±4,08¹	6,6±1,14	19,0±4,84
	7-е сутки	62,0±3,44	12,2±4,41	7,1±0,53	18,3±4,01
	10-е сутки	63,3±4,15	9,5±3,00	7,2±0,77	15,9±3,08
Стерофундин	1-е сутки	65,5±5,00²	15,1±4,17¹	6,9±0,86	20,3±1,20 ¹
	3-и сутки	63,2±4,71	13,7±4,87	7,4±0,52	14,3±4,51
	7-е сутки	64,5±4,80	12,1±4,33	6,5±0,91	16,0±2,53
	10-е сутки	61,3±4,24	10,0±3,06	7,2±0,64	15,0±3,48

^{1*} — p<0,05 отличия по сравнению с группой «Контроль»; ^{2*} — p<0,05 отличия по сравнению с группой «Кровопотеря»; Обелок — общий белок, ОБ — общий билирубин, СОД — супероксиддисмутаза, МДА — малоновый диальдегид.

лабораторным анализам, во всех группах были в пределах клинической нормы и статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. За весь период наблюдений (с 0-х по 10-е сутки) статистически значимых колебаний исследуемых параметров (концентрация ионов натрия, калия и бикарбонатного аниона, уровень кислотности среды, парциальное давление CO₂ и O₂ и уровень сатурации крови) выявлено не было.

Серьезные метаболические расстройства организма экспериментальных животных, индуцированные острой гипово-

лемией, транзиторной циркуляторной и гемической гипоксией, приводили к активации процессов перекисного окисления липидов и выраженной депрессии активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Это выражалось в статистически значимом пикообразном увеличении концентрации МДА в крови крыс с острой кровопотерей (в том числе на фоне введения физиологического раствора), сопровождающемся умеренным, недостоверным уменьшением содержания антиоксидантных комплексов (СОД) на 1-е сутки исследования (табл. 5).

Проводимая терапия оказывала умеренное влияние в отношении коррекции показателей баланса про- и антиоксидантных механизмов. Только препараты Цитофлавин и Мексидол способствовали полной нормализации работы антиоксидантной системы (табл. 5). Эффективность остальных изучаемых препаратов оказалась неожиданно невысокой.

ВЫВОДЫ

1. Модель острой массивной кровопотери у лабораторных крыс характеризуется развитием гиповолемического постгеморрагического шока в первые сутки после процедуры взятия крови и острой постгеморрагической анемии в течение 1-х, 3-х и 7-х суток послеоперационного периода.

2. Послеоперационная летальность в группе нелеченных животных («Кровопотеря») составляла 32% от общего количества животных в группе. Применение Стерофундина и Реамберина приводило к статистически значимому уменьшению общей летальности до 18% и 19%, соответственно. Препараты Цитофлавин, Мексидол, Церебролизин и физиологический раствор не оказали достоверного влияния на показатель послеоперационной летальности.

3. Острая массивная кровопотеря приводила к выраженным нарушениям в системе крови экспериментальных животных, сопровождающихся развитием тяжелой формы острой постгеморрагической анемии. Введение подопытным животным с острой массивной кровопотерей исследуемых препаратов (Цитофлавин, Реамберин) и препаратов сравнения (Мексидол, Стерофундин) оказывало мягкий, корректирующий эффект, заключающийся в активации работы костного мозга, что проявлялось быстрым восполнением содержания эритроцитов в периферической крови, преимущественно за счет ретикулоцитов. На фоне введения этих лекарственных препаратов отмечалось быстрое увеличение в периферическом кровотоке крыс лейкоцитов, не сопровождающееся изменением качественного состава лейкоцитарной формулы.

4. Биохимический профиль крови обследуемых животных был изменен незначительно, что проявлялось умеренным снижением общего содержания белка, билирубинемией и снижением активности антиоксидантной системы. Наибольшая эффективность в коррекции этих метаболических нарушений была отмечена для препаратов Цитофлавин, Реамберин, Мексидол и Стерофундин. Применение Церебролизина оказалось недостаточно эффективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаховский С.Д., Балаховский И.С. Методы химического анализа крови. М.: Медгиз, 1953.
2. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии: Учебное пособие. СПб.: ООО Издательство ФОЛИАНТ, 2014.
3. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009; 4(33): 183–6.
4. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П., Кравцова А.А., Казиханова С.Р., Хайрутдинов В.Р., Хведелидзе М.Г. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 5: 88–90.
5. Власов Т.Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии. Патология микроциркуляции и системы гемостаза. Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 1998.
6. Воробьев А.И. и др. Острая массивная кровопотеря. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001.
7. Зупанец И.А., Мисюрева С.В., Прописнова В.В. и др. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования. Харьков: НФаУ Золотые страницы; 2005.
8. Моргунов С.С. Коррекция тканевой гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастродуоденальных кровотечениях. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; 9: 71–5.
9. Одинак М.М., Вознюк И.А. Повреждение и защита гематоэнцефалического барьера при ишемии. СПб., 2003.
10. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. Педиатр. 2014; 5(2): 81–7.
11. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 4(45): 30–3.
12. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., Хайцев Н.В., Марченко С.П., Наумов А.Б., Колесниченко А.В., Хубулава Г.Г., Суворов В.В., Кравцова А.А. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. Педиатр. 2012; 3(2): 3–19.
13. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Кораблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF₁ как тест-система опухоли-ассоциированного неопластического генеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(10): 500–2.
14. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(3): 17–21.
15. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 33(1): 148–53.
16. Цыган Н.В., Трашков А.П. Повреждение головного мозга и нейротрофические механизмы его защиты на модели острой церебральной гипоксии свиньи. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; 35(3): 102–12.
17. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения). СПб.: ЭЛБИ; 2003.



18. Fakhry S.M. Sheldon G.F. Massive transfusion of the surgical patient. In: Jeffries L.C., Brecher M.E., eds. Massive transfusion. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks; 1994.
19. Friedman R.B., Young D.S. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACC Press; 1997.
20. Gella F.J., Olivella T., Crus Pastor M. et al. A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin. Chim. Acta.* 1985; 153: 241–7.
21. Gutierrez G. Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit. Care Med.* 1991; 19(5): 619–26.
22. Kentner R. et al. Early antioxidant therapy with tempol during hemorrhagic shock increases survival in rats. *J. Trauma.* 2002; 53(5): 968–77.
11. Tagirov N.S., Nazarov T.KH., Vasil'yev A.G., Likhtshangof A.Z., Lazarenko I.B., Madzhidov S.A., Akhmedov M.A. Opyt primeneniya chre-skozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni. [The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2012; 4(45): 30–3. (in Russian).
12. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Tsygan N.V., Khaytsev N.V., Marchenko S.P., Naumov A.B., Kolesnichenko A.V., Khubulava G.G., Suvorov V.V., Kravtsova A.A. Antitromboticheskaya terapiya v onkologii: sovremennoye sostoyaniye problemy i nereshennyye voprosy. [Antithrombotic therapy in oncology: current state of the problem and unresolved issues]. *Pediatr.* 2012; 3(2): 3–19. (in Russian).
13. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'yev A.G., Anisimov V.N. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. [Leukemia P-388 in CDF1 mice as a test system for tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2014; 158(10): 500–2. (in Russian).
14. Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochek u krys. [Metabolic therapy of urolithiasis in various models of kidney damage in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2015; 78(3): 17–21. (in Russian).
15. Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Dement'eva E.A. i dr. Sravnitel'naya harakteristika narushenij raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitiy eksperimental'nykh opuholej razlichnogo gistologicheskogo tipa. [Comparative characteristics of disturbances in the plasma component of the rat hemostasis system during the development of experimental tumors of various histological types]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2011; 33(1): 148–53. (in Russian).
16. Cygan N.V., Trashkov A.P. Povrezhdenie golovnogo mozga i neyrotroficheskie mekhanizmy ego zashchity na modeli ostroj cerebral'noj gipoksii svin'i. [Brain damage and neurotrophic mechanisms for its protection in a model of acute porcine cerebral hypoxia]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2013; 35(3): 102–12. (in Russian).
17. Shanin YU.N., Shanin V.YU., Zinov'yev Ye.V. Antioksidantnaya terapiya v klinicheskoy praktike (teoreticheskoye obosnovaniye i strategiya provedeniya). [Antioxidant therapy in clinical practice (theoretical basis and strategy)]. SPb.: ELBI; 2003. (in Russian).

REFERENCES

1. Balahovskij S.D., Balahovskij I.S. Metody himicheskogo analiza krovi. [Blood chemistry methods]. M.: Medgiz; 1953. (in Russian).
2. Vasiliev A.G., Khajcev N.V., Trashkov A.P. Praktikum po patofiziologii. [Pathophysiology Workshop]. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: OOO Izdatel'stvo FOLIANT; 2014. (in Russian).
3. Vasil'yev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musayev S.A. Chre-skozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiaz. [Transcutaneous nephrolithotripsy in the treatment of staghorn nephrolithiasis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova.* 2009; 4(33): 183–6. (in Russian).
4. Vasil'yev A.G., Zaslavskiy D.V., Trashkov A.P., Kravtsova A.A., Kazikhanova S.R., Khayrutdinov V.R., Khvedelidze M.G. Izmeneniya gormonal'nogo statusa u patsiyentov s ochagovym vul'garnym psoriazom. [Changes in hormonal status in patients with focal vulgar psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011; 5: 88–90. (in Russian).
5. Vlasov T.D. Sistemnyye narusheniya mikrotsirkulyatsii kak sledstviye organnoy postishemicheskoy reperfuzii. Patofiziologiya mikrotsirkulyatsii i sistemy gemostaza. [Systemic disorders of microcirculation as a result of organ post-ischemic reperfusion. Pathophysiology of microcirculation and hemostasis]. Pod red. N.N. Petrishcheva. SPb., 1998. (in Russian).
6. Vorob'yev A.I. i dr. Ostraya massivnaya krovopoterya. [Acute massive blood loss]. M.: GEOTAR-MED. 2001. (in Russian).
7. Zupanets I.A., Misyureva S.V., Propisnova V.V. i dr. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: metody issledovaniya. [Clinical laboratory diagnostics: research methods]. Khar'kov: NFaU Zolotyie stranitsy; 2005. (in Russian).
8. Morgunov S.S. Korrektsiya tkanevoy gipoksii i protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya pri gastroduodenal'nykh krovotecheniyakh. [Correction of tissue hypoxia and processes of free radical oxidation in gastroduodenal bleeding]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2011; 9: 71–5. (in Russian).
9. Odinak M.M., Voznyuk I.A. Povrezhdeniye i zashchita gematoentsefalicheskogo bar'yera pri ishemii. [Damage and protection of the blood-brain barrier in ischemia]. SPb., 2003. (in Russian).
10. Strukov D.V., Aleksandrovich YU.S., Vasil'yev A.G. Aktual'nyye problemy sepsisa i septicheskogo shoka. [Actual problems of sepsis and septic shock]. *Pediatr.* 2014; 5(2): 81–7. (in Russian).

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© Дмитрий Игоревич Василевский, Станислав Георгиевич Баландов,
Кристина Александровна Анисимова, Лейсан Индусовна Давлетбаева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Дмитрий Игоревич Василевский — д.м.н., доцент, врач университетской клиники.
E-mail.: vasilevsky1969@gmail.com

Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее часто ассоциированных с избыточной массой тела патологических состояний. Патогенез заболевания — многокомпонентный. Депонирование липидов в гепатоцитах при их избыточном поступлении с пищей является важным, но не единственным механизмом. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, как компоненты развивающегося на фоне избыточной массы тела метаболического синдрома, активируют процесс глюконеогенеза в печени и тормозят окисление свободных жирных кислот. Оба процесса также приводят к избыточному накоплению липидов в гепатоцитах. Важную роль в развитии стеатоза печени играет и лептинорезистентность — снижение чувствительности тканей к лептину — одному из важнейших регуляторов обмена липидов в организме. Угнетение митохондриального пути окисления избыточного количества липидов приводит к активации пероксисомального механизма их окисления и накоплению конечных химических продуктов, обладающих токсичностью по отношению к мембранам и органеллам клеток печени. Повреждение и гибель гепатоцитов в совокупности с пролиферацией клеток соединительной ткани переводит процесс жировой дистрофии в хроническое воспаление (стеатогепатит) с возможным исходом в цирроз печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцит, стеатоз, стеатогепатит, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

MECHANISMS THE DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Dmitry I. Vasilevsky, Stanislav G. Balandov, Kristina A. Anisimova, Leysan I. Davletbaeva

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Dmitry I. Vasilevsky — MD, associate professor, doctor of the university clinic. E-mail.: vasilevsky1969@gmail.com

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common pathological conditions associated with overweight. The pathogenesis of the disease is multicomponent. The deposition of lipids in hepatocytes with their excessive intake with food is an important, but not the only mechanism. Insulin resistance and hyperinsulinemia, as components of the metabolic syndrome developing against the background of overweight, activate the process of gluconeogenesis in the liver and inhibit the oxidation of free fatty acids. Both processes also lead to excessive accumulation of lipids in hepatocytes. An important role in the development of liver steatosis is also played by leptin resistance — a decrease in the sensitivity of tissues to leptin — one of the most important regulators of lipid metabolism in the body. Inhibition of the mitochondrial oxidation pathway of excess lipids leads to the activation of the peroxisomal

mechanism of their oxidation and the accumulation of final chemical products that are toxic to liver cell membranes and organelles. Damage and death of hepatocytes in combination with proliferation of connective tissue cells translates the process of fatty degeneration into chronic inflammation (steatohepatitis) with a possible outcome in liver cirrhosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hepatocyt, steatos, steatohepatit, insulin resistance and hyperinsulinemia.

Неалкогольная жировая болезнь печени относится к категории заболеваний, ассоциированных с ожирением. Суть данного патологического состояния заключается в избыточной аккумуляции жиров (преимущественно триглицеридов) в паренхиме печени [1].

В экономически развитых странах НАЖБП отмечается у 20–30% населения. Приблизительно с такой же частотой заболевание распространено и у жителей России [2, 3].

Неалкогольная жировая болезнь печени может протекать по типу стеатоза, стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (рака печени) [1, 2, 3].

Патогенез стеатоза печени является одним из компонентов развития метаболических нарушений при ожирении. На начальных этапах избыточного поступления липидов их депонирование происходит в клетках жировой ткани (адипоцитах). По мере насыщения адипоцитов в процессы депонирования жиров включаются резервные ткани. Таким образом, липиды начинают накапливаться и в клетках печени (гепатоцитах) [4, 5].

Однако неверным было бы рассматривать процесс развития стеатоза только с механистических позиций. Жировая ткань в норме выполняет не только функцию резервирования жиров, но и секретирует большое количество различных биологически активных веществ: свободные жирные кислоты, специфические гормоны — адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующий ростовой фактор- β 1, интерлейкин-6 и др. Указанные медиаторы (вещества, обладающие действием на определенные клетки или ткани) принимают участие в формировании иммунного ответа, регуляции многих метаболических процессов, поддержании гомеостаза и других жизненно-важных для организма процессах [3, 4, 6, 7].

По мере увеличения объема жировой ткани возникает диспропорция синтеза некоторых биологически активных веществ, приводящих к возникновению феномена, играющего важнейшую роль в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени — инсулинорезистентности (снижению чувствительности тканей к инсулину) [2, 3].

Свободные жирные кислоты препятствуют контакту инсулина с рецепторами (расположенными на поверхности клетки молекулами, передающими сигнал внутрь) гепатоцитов. Аналогичным эффектом обладает ФНО- α , конкурентно связывающийся с инсулиновыми рецепторами клеток печени, и ряд других, синтезируемых жировой тканью цитокинов (биологически активных веществ). Угнетает чувствительность к инсулину избыточная выработка жировой тканью резистина. Одновременно с увеличением синтеза уменьшающих чувствительность тканей к инсулину биологически активных веществ на фоне ожирения происходит снижение продукции

потенцирующих его действие гормонов, например — адипонектина [8, 9, 10].

Следствием инсулинорезистентности тканей является повышение концентрации глюкозы в плазме крови, ее недостаток в клетках и компенсаторная продукция инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Гиперинсулинемия (повышение уровня инсулина в крови) приводит к активному липолизу (расщеплению липидов) в жировой ткани с высвобождением избыточного количества свободных жирных кислот. В гепатоцитах происходит активация глюконеогенеза (образования глюкозы), снижение синтеза гликогена (полимера глюкозы), а также снижение скорости окисления свободных жирных кислот (расщепления с высвобождением энергии) [3, 4].

Перечисленные процессы вызывают отложение избыточного количества триглицеридов (эфиров жирных кислот и глицерина) в гепатоцитах и повышение секреции печенью липопротеинов очень низкой плотности, играющих важнейшую роль в развитии атеросклероза [2, 5, 11].

Другим биологическим эффектом избыточного развития жировой ткани, являющимся важным звеном в развитии каскада метаболических нарушений, в том числе — неалкогольной жировой болезни печени, является лептинорезистентность (снижение чувствительности тканей к лептину). В норме лептин, вырабатываемый жировой тканью, контролирует процессы липогенеза за счет окисления свободных жирных кислот. Угнетение данного механизма регуляции приводит к прогрессированию отложения липидов (стеатозу) в адипоцитах (клетках жировой ткани), гепатоцитах и клетках миокарда [2, 3, 8].

Стеатоз печени характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением. В процессе его развития запускаются процессы метаболической адаптации, направленные на снижение скорости и выраженности жировой дистрофии печени. Главным адаптационным механизмом является стимуляция митохондриального и пероксисомального окисления (расщепления в митохондриях и пероксисомах — органеллах клеток) свободных жирных кислот в гепатоцитах, которое призвано утилизировать избыток липидов с увеличением производства АТФ (аденозинтрифосфата — основного энергетического ресурса всех клеток организма). Синтезированный аденозинтрифосфат расходуется на липогенез (синтез липидов в жировой ткани) и глюконеогенез (образования глюкозы) [2, 3].

Постепенно роль митохондриального окисления снижается и возникает дефицит АТФ в клетках печени. Сохраняющийся избыток свободных жирных кислот в плазме крови инициирует увеличение активности пероксисомального окисления

липидов. Подобный механизм утилизации свободных жирных кислот сопровождается накоплением активных форм кислорода, в норме нейтрализующихся ферментной системой до перекиси водорода. Недостаток аденозинтрифосфата и интенсивное пероксисомальное окисление приводят к избыточному накоплению в гепатоцитах активных форм кислорода [2, 3, 4].

На фоне имеющегося стеатоза описанные процессы приводят к развитию окислительного стресса (повреждения тканей), а также — активации перекисного пути окисления липидов, поступающих с кровью. Образующиеся в результате подобных химических превращений продукты (малоновый альдегид, 4-гидроксиноненал) обладают способностью нарушать целостность мембран клеток (и внутриклеточных органелл) печени, и, в итоге, приводят к их гибели. Одновременно с повреждением гепатоцитов дериваты перекисного окисления липидов потенцируют образование соединительной ткани (в первую очередь коллагена), за счет активации специализированных клеток (купферовских и звездчатых) печени. Активированные звездчатые клетки печени дифференцируются (преобразуются) в подобные миофибробластам (клеткам соединительной ткани) структуры, обладающие сократительными, провоспалительными и фиброгенетическими характеристиками. Подобный тип клеток локализуется в очаге повреждения, потенцируя развитие соединительной ткани (фиброз) и нарушение микроциркуляции [2, 3, 4, 12].

Важным фактором развития и прогрессирования стеатоза, его трансформации в стеатогепатит и далее в цирроз, является повреждающее воздействие поступающих в печень через систему воротной вены токсических продуктов при нарушении микробиоценоза кишечника. Дисбаланс между различными компонентами пищи (белками, жирами, углеводами) или их постоянное избыточное поступление в пищеварительный тракт приводит к развитию условно патогенных типов микроорганизмов. Хроническая кишечная эндотоксемия инициирует избыточную продукцию и накопление в гепатоцитах свободных радикалов, поддерживающих воспалительную реакцию в печени [2, 3, 4].

Таким образом, ключевыми факторами развития стеатогепатита следует считать дефицит аденозинтрифосфата, перекисное окисление липидов, выработка специализированными клетками (лейкоцитами, макрофагами, купферовскими клетками и т.д.) медиаторов воспаления (ФНО- α , интерлейкина-6 и др.), вызывающих в конечном итоге повреждение и гибель гепатоцитов. Прогрессирование воспалительной реакции ведет к нарушению физиологического равновесия между процессами убыли и регенерации клеточных элементов печени и замещению их соединительной тканью — циррозу печени [2, 3, 4, 13].

В процессе развития цирроза важную роль играют аутоиммунные механизмы вторичного повреждения печени за счет изменения антигенных свойств гепатоцитов в результате длительно протекающего воспалительного процесса (первичного повреждения). Значимым фактором прогрессирования патологического процесса подобного типа является хрониче-

ская ишемия (недостаток поступления кислорода) вследствие вовлечения в зону некротических изменений мелких и крупных сосудов печени и их тромбоза [2, 3, 13].

По мере прогрессирования цирроза — замещения гепатоцитов фиброзной (соединительной) тканью происходит декомпенсация многочисленных жизненно важных функций печени (метаболической, депонирующей, детоксикационной, секреторной и т.д.) [2, 3, 13].

Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (рака печени) на фоне стеатогепатоза и цирроза является одним из возможных вариантов дальнейшего развития заболевания [1, 2, 3].

Тонкие механизмы злокачественной трансформации при стеатозе печени до настоящего времени непонятны, однако повышенный риск развития гепатоцеллюлярного рака на фоне жировой дистрофии считается доказанным. Вероятнее всего, причинами развития карциномы является нарушение процесса апоптоза (естественной гибели клеток) и системы иммунологического контроля (выявления и уничтожения мутированных клеток [14, 15].

Однако описанные изменения не являются необратимыми. При исключении триггерных факторов развития стеатоза и стеатогепатита (повреждения гепатоцитов, активации механизмов воспаления и образования соединительной ткани) возможна полная регенерация (восстановление) печени и компенсация ее основных функций [1, 3, 13].

Таковы современные представления о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. РЖГГК. 2016; 2: 24–42.
2. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. QJM. 2010; 103: 71–83.
3. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2011; 19: 1717–21.
4. Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно следственный континуум. Consilium medicum. 2009; 1: 41–6.
5. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при НАЖБП. РЖГГ. 2012; 1: 45–56.
6. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. Cell Biochem. Funct. 2009; 27: 407–16.
7. Kusminski C.M. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. Apoptosis. 2009; 14: 1484–95.
8. Pagano C., Soardo G., Pilon C. et al. Increased serum resistin in NAFLD is related to liver disease severity and not to insulin resistance. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 1081–6.
9. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. Endocr. Regul. 2010; 44(1): 25–36.



10. Tilg H. Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16(17): 1893–5.
11. Musso G., Gambino R., Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Progress in lipid research.* 2013; 52(1): 175–91.
12. Fromenty B. et al. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab.* 2004; 30: 121–38.
13. Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 1: 35–46.
14. Baffy G. Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention. *J Clin Transl Hepatol.* 2013; 1: 131–7.
15. Zoller H., Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism.* 2016; 65: 1151–60.
4. Uspenskiy YU.P. Metabolicheskiy sindrom i nealkogol'nyy steatohepatit: prichinno sledstvennyy kontinuum. [Metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: a causal continuum]. *Consilium medicum.* 2009; 1: 41–6. (in Russian).
5. Shul'pekova YU.O. Patogeneticheskoye znachenie lipidov pri NAZHBP. *RZHGG.* [Pathogenetic significance of lipids in NAFLD]. 2012; 1: 45–56. (in Russian).
6. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem. Funct.* 2009; 27: 407–16.
7. Kusminski C.M. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis.* 2009; 14: 1484–95.
8. Pagano C., Soardo G., Pilon C. et al. Increased serum resistin in NAFLD is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1081–6.
9. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr. Regul.* 2010; 44(1): 25–36.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov CH.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossijskoj gastroenterologicheskoy asociacii. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. *RZHGGK.* 2016; 2: 24–42. (in Russian).
2. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010; 103: 71–83.
3. Drapkina O.M., Smirin V.I., Ivashkin V.T. Patogenez, lecheniye i epidemiologiya NAZHBP — chto novogo? [Pathogenesis, treatment and epidemiology of NAFLD — what's new?] *Epidemiologiya NAZHBP v Rossii. RMZH. Bolezni organov pishchevareniya.* 2011; 19: 1717–21. (in Russian).
11. Musso G., Gambino R., Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Progress in lipid research.* 2013; 52(1): 175–91.
12. Fromenty B. et al. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab.* 2004; 30: 121–38.
13. Cherkashina Ye.A., Petrenko L.V., Yevstigneyeva A.YU. Nealkogol'naya zhirovaia bolezni' pecheni: patogenez, diagnostika, lecheniye. [Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2014; 1: 35–46. (in Russian).
14. Baffy G. Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention. *J Clin Transl Hepatol.* 2013; 1: 131–7.
15. Zoller H., Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism.* 2016; 65: 1151–60.

ЛЕПТИН В РЕГУЛЯЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ

© Марина Владиленовна Андреевская, Александр Тимурович Марьянович

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Александр Тимурович Марьянович — д.б.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии. E-mail.: atm52@mail.ru

Резюме. В обзоре представлены современные данные о роли лептина — пептидного гормона, выделяемого адипоцитами жировой ткани — в регуляции голода и потребления пищи. Особое внимание уделено путям, посредством которых лептин, синтезируемый периферическими тканями, воздействует на мозговые механизмы регуляции потребления пищи.

Ключевые слова: лептин, потребление пищи, голод, ожирение, гематоэнцефалический барьер.

LEPTIN IN FOOD INTAKE REGULATION

© Marina V. Andreevskaya, Alexander T. Maryanovich

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d.41 195067, St. Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

Contact information: Alexander T. Maryanovich — MD, PhD (biology), professor, Head of Department of Physiology. E-mail.: atm52@mail.ru

Abstract. The review presents recent information on the role of leptin, a peptide hormone secreted by adipose tissue, in the regulation of hunger and food intake. Particular attention is paid to the ways in which leptin, synthesized by peripheral tissues, affects the brain mechanisms regulating food intake.

Keywords: leptine, food intake, hunger, obesity, blood-brain barrier.

ПРОБЛЕМА ОЖИРЕНИЯ

Сейчас в мире более трех миллиардов людей имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [53]. Ожирение — одна из восьми самых распространенных причин заболеваний, и болезни, с ней связанные, признаны Всемирной организацией здравоохранения *главной* проблемой, с которой медицина развитых стран столкнулась в новом веке [56]. В последние 25 лет исследования физиологических и патофизиологических механизмов, регулирующих потребление пищи и причины ожирения идут по всему миру со все возрастающей интенсивностью [14].

ПЕПТИДЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ

Регуляторные пептиды (пептидные гормоны), синтезируемые эндокринными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и жировой тканью, сигнализируют головному мозгу о количестве поступившей в организм энергии и о количестве запасенных жиров. Результатом является увеличение или сокращение потребления пищи.

Есть обоснованная надежда, что фармакологические средства против ожирения будут созданы именно на основе регуляторных пептидов [16].

Сигналы голода и насыщения последовательно обрабатываются в структурах гипоталамуса: → *nucl. tractus solitarius (NTS)* [43, 55] → *nucl. arcuatus (ARC)* → *nucl. paraventricularis (PVN)* [35], → и высших отделах мозга, → вызывая коррекцию пищевого поведения. В гипоталамусе в переработке «пищевой» информации участвует также *nucleus dorsomedialis (DMH)* [13].

ОТКРЫТИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛЕПТИНА

Среди пептидов — регуляторов пищевого поведения лептин выделяется своим долговременным действием на мозговые механизмы регуляции потребления пищи [33].

История исследования лептина началась в США в 1950 г., когда Ingalls et al. [24] обнаружили двух мышей с массой тела в четыре раза больше нормальной. Авторы постулировали существование гена ожирения *ob* (от англ. *obesity* — ожирение). Вскоре стало понятно, что количество

триглицеридов в клетках жировой ткани регулируется мозговыми механизмами [30], и «гормон сытости» был обнаружен в крови [22]. Понадобилось несколько десятилетий, чтобы это гипотетическое вещество было выделено из тканей мышей, гомозиготных по гену *ob*. Новый гормон назвали *leptin* (*leptin* — от греч. λεπτός — тонкий, то есть стройный, не ожиревший) [59]. Его молекула состоит из 146 аминокислотных остатков и имеет массу 16 кДа [9]. Ниже представлена первичная структура лептина человека:

```
VPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPIL
TLSKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHL
FWASGLETLDSLGGVLEASGYSTEVVALSRLQGSLLQDMLWQLDLSPGC
```

Столь большие размеры молекулы не характерны для регуляторных пептидов, ведь для связывания с клеточным рецептором, как правило, достаточно цепочки из примерно 5–20 аминокислотных остатков [41]. Исходя из этих соображений авторы выделили из участка молекулы лептина, близкого к ее С-концу, несколько декапептидов, которые при введении лабораторным животным подавляли потребление пищи [40]. Полагают, что лептин — *главный* регулятор количества жира, запасаемого в организме [7].

СИНТЕЗ ЛЕПТИНА В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Кратковременное состояние насыщения мало изменяет уровень лептина в крови животных, но при длительном накоплении триглицеридов адипоциты усиливают выброс лептина в кровь [26]. Повышение массы тела на одну десятую приводит к тройному повышению концентрации лептина в крови; к снижению массы тела лептиновый механизм менее чувствителен [31].

При голодании уровень лептина снижается [1, 17, 32, 54], при избыточном питании — растет [31]. Концентрация лептина снижается и при недосыпании [51]. Этим можно объяснить повышенный аппетит, часто встречающийся у людей, работающих по ночам.

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей-альфа, интерфероны и интерлейкины, способствуют выбросу лептина [36], что позволяет понять механизм подавления аппетита, например, при заболеваниях, вызываемых вирусными инфекциями.

Помимо названных факторов, выбросу в кровь лептина способствуют высокие уровни инсулина, глюкокортикоидов и эстрогенов; противоположным действием обладают катехоламины и андрогены [9, 11, 36].

При равной с мужчиной массе тела у женщины концентрация лептина в крови выше. Все же концентрации лептина у людей весьма индивидуальны: не существует «нормальных значений» концентрации лептина в крови здорового человека, что указывает на значительную роль количества лептиновых рецепторов, собственно и передающих в мозг сигналы о накоплении жира [26].

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕПТИНА

Лептин стимулирует термогенез в бурой жировой ткани и частичное превращение белого жира в бурый. Авторы полагают, что лептин действует на термогенез и на периферическом, и на центральном (мозговом) уровне. Искусственно стимулируя теплопродукцию, исследователи пытаются создать способ борьбы с ожирением. В экспериментах на животных таким путем удавалось снизить гиперлипидемию, стеатоз печени, резистентность к инсулину и сдержать увеличение массы тела [47].

ЛЕПТИН В МОЗГОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ

В чувствительных волокнах блуждающего нерва есть рецепторы к лептину, их возбуждение усиливает чувствительность тех же афферентов к *холецистокинину* (анорексигену), вырабатываемому клетками диффузной нейро-эндокринной системы кишки [44].

Рецепторы к лептину крови есть в *nucl. arcuatus* [18, 45] и даже в слизистой оболочке полости носа [20], вероятно, они передают в мозг часть сигналов о накоплении жира в адипоцитах [12, 58]. В этом механизме важную роль играет вырабатываемый в *nucl. arcuatus* пептид *CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript* — кокаином и амфетамином регулируемый транскрипт). Разрушение лептинового механизма у лабораторных животных резко снижает экспрессию *CART* в *nucl. arcuatus* [34].

Специальная транспортная система переносит целую молекулу лептина из крови сквозь гематоэнцефалический барьер в мозг [3, 5, 27, 42]. Нарушения в работе этой системы и/или снижение чувствительности лептиновых рецепторов повышают вероятность ожирения [7, 38, 46]. Ненасыщаемым (не активным) транспортом в мозг проникает лишь 1/40 часть лептина [39]. Транспорт лептина усиливается при повышении в крови уровней глюкозы, инсулина [28], адреналина и тирозина [6].

Проникая в мозг, лептин попадает, главным образом, в гипоталамус [8] и, связываясь с расположенными там лептиновыми рецепторами, стимулирует экспрессию анорексигенных нейропептидов и снижает экспрессию пептидов-орексигенов [47]. Связывание лептина с рецепторами в гипоталамусе вызывает у тощих крыс усиление импульсации по симпатическим нервам к клеткам жира, как бурого, так и белого [21, 48] и тем усиливает липолиз.

Инъекция лептина в мозг крысы снижает потребление пищи [21, 37, 49]. При ежедневном введении в течение нескольких дней лептин отчетливо снижает массу тела животных [15], но у крыс с избыточной массой тела этот эффект ослаблен [2, 57].

Есть данные о том, что лептин тормозит высвобождение пептидов-орексигенов — меланин-концентрирующего гормона, агути-родственного гормона и нейропептида *NPY* [26, 59]. Лептин повышает чувствительность мозга к холецистокинину [10].

Проникший в мозг лептин запускает отрицательную обратную связь: усиливая симпатическую импульсацию, он способствует выбросу из периферических тканей грелина, то есть орексигена [50]. Повышенный уровень лептина в крови человека не подавляет аппетита и не спасает от ожирения [25, 26].

ПОДАВЛЕНИЕ ЛЕПТИНОВОГО МЕХАНИЗМА И ОЖИРЕНИЕ

Лептиновый механизм подавляется во время беременности [19].

Перечислим возможные сценарии нарушения механизма лептиновой регуляции:

- а) недостаточный синтез лептина в адипоцитах, обусловленный мутацией гена *ob* [26]. Гомозиготные по этому гену мыши не имеют собственного лептина, но экзогенный лептин, введенный в кровь, успешно проходит сквозь гематоэнцефалический барьер, следовательно, соответствующая транспортная система у таких животных есть [39].
- б) недостаточность транспорта лептина из крови в мозг [7]; у ожиревших крыс снижена способность гематоэнцефалического барьера пропускать лептин [29, 52]; возможна и временная перегрузка системы, транспортирующей лептин из крови в мозг [4], например, после внутривенного введения глюкозы [28].
- в) поражение лептиновых рецепторов в результате мутации соответствующего гена [26]; экспрессия мРНК лептиновых рецепторов бывает снижена и у нормальных мышей, в течение длительного времени получавших избыточное питание [23]; концентрация лептина в крови при этом — выше обычной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Полипептид лептин синтезируется адипоцитами жировой ткани и выбрасывается в кровь при увеличенном накоплении триглицеридов в названных клетках. Уменьшение запасов жира в меньшей степени влияет на выработку лептина. Кратковременные состояния — ощущения голода или сытости — на лептиновый механизм существенно не действуют. Регуляторами аппетита могут быть и короткие фрагменты лептиновой молекулы. Лептин, вырабатываемый адипоцитами, возможно, влияет на интенсивность теплопродукции в жировой ткани.

2. На чувствительных волокнах блуждающего нерва есть рецепторы, связываясь с которыми, лептин повышает чувствительность расположенных там же холецистокининовых рецепторов, а те отправляют в мозг сигналы сытости.

3. Существует система активного транспорта, переносщая целую молекулу лептина из крови сквозь гематоэнцефалический барьер в мозг. Этот транспорт активируется высокими концентрациями в крови глюкозы, инсулина и адреналина.

4. Проникая в мозг, лептин через связывание со специфическими рецепторами в гипоталамусе подавляет высвобождение

пептидов-орексигенов и стимулирует — анорексигенов. Кроме того, лептин усиливает сродство холецистокининовых рецепторов к холецистокинину (анорексигену). В анорексигенном эффекте лептина принимает участие и меланокортиновая система мозга.

5. На действие лептина мозг отвечает усилением симпатической импульсации к жировой ткани, что активирует липолиз. В то же время активируется и выброс грелина (орексигенного гормона) периферическими тканями.

6. Лептин, вероятно, главный регулятор запаса жира в адипоцитах. Системное воспаление через усиленный выброс лептина адипоцитами подавляет аппетит.

7. Лептиновая система может нарушаться на любом из ее уровней:

- а) адипоциты могут вырабатывать недостаточные количества лептина;
- б) из-за дефекта системы активного транспорта сквозь гематоэнцефалический барьер в мозг может проходить недостаточное количество лептина;
- в) сниженная чувствительность лептиновых рецепторов гипоталамуса может нарушать механизм лептиновой сигнализации и при сохранных уровнях а) и б).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D.Q., Lowell B., Maratos-Flier E., et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250–2.
2. al-Barazanji K.A., Buckingham R.E., Arch J.R., Haynes A., Mosakowska D.E., McBay D.L., et al. Effects of intracerebroventricular infusion of leptin in obese Zucker rats. *Obes Res.* 1997; 5(5): 387–94.
3. Banks W.A., Kastin A.J., Huang W., Jaspan J.B., Maness L.M. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides.* 1996; 17(2): 305–11.
4. Banks W.A., DiPalma C.R., Farrell C.L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides.* 1999; 20(11): 1341–5.
5. Banks W.A. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition.* 2001; 17(5): 434–7.
6. Banks W.A. Enhanced leptin transport across the blood-brain barrier by α 1-adrenergic agents. *Brain Res.* 2001; 899(1–2): 209–17.
7. Banks W.A. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des.* 2001; 7(2): 125–33.
8. Banks W.A., Niehoff M.L., Martin D., Farrell C.L. Leptin transport across the blood-brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Brain Res.* 2002; 950(1–2): 130–6.
9. Barb C.R. The brain-pituitary-adipocyte axis: role of leptin in modulating neuroendocrine function. *J Anim Sci.* 1999; 77(5): 1249–57.
10. Blevins J.E., Schwartz M.W., Baskin D.G. Peptide signals regulating food intake and energy homeostasis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002; 80(5): 396–406.



11. Blum W.F. Leptin: The voice of the adipose tissue. *Horm Res.* 1997; 48: 2–8.
12. Bouret S.G., Draper S.J., Simerly R.B. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci.* 2004; 24(11): 2797–805.
13. Brunetti L., Di Nisio C., Orlando G., Ferrante C., Vacca M. The regulation of feeding: a cross talk between peripheral and central signalling. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005; 18(2): 201–12.
14. Campfield L.A., Smith F.J., Burn P. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science.* 1998; 280(5368): 1383–7.
15. Carr K.D. Chronic food restriction: enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling. *Physiol Behav.* 2007; 91(5): 459–72.
16. Cegla J, Tan TM, Bloom SR. Gut-brain cross-talk in appetite regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(5):588–93.
17. Cusin I., Sainsbury A., Rohner-Jeanrenaud F. The ob gene and insulin: A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467–1470.
18. Dawson R., Pellemounter M.A., Millard W.J., Liu S., Eppler B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage. *Am J Physiol.* 1997; 273(1 Pt 1): E202–6.
19. Grattan D.R., Ladyman S.R., Augustine R.A. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav.* 2007; 91(4): 366–74.
20. Hallschmid M., Benedict C., Born J., Fehm H.L., Kern W. Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man. *Physiol Behav.* 2004; 83(1): 55–64.
21. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., 146 al-Barazani K.A., Buckingham R.E., Arch J.R., Haynes A., Mossakowska D.E., McBay D.L., et al. Effects of intracerebroventricular infusion of leptin in obese Zucker rats. *Obes Res.* 1997; 5(5): 387–94. Mark A.I., Sivitiz W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270–8.
22. Hervey G.R. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Physiol.* 1959; 145: 336–52.
23. Hileman S.M., Pierroz D.D., Masuzaki H., Bjørbaek C., El-Haschimi K., Banks W.A., Flier J.S. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology.* 2002; 143(3): 775–83.
24. Ingalls A.M., Dickie M.M., Snell G.D. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered.* 1950; 41(12): 317–8.
25. Jeanrenaud B., Rohner-Jeanrenaud F. Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulations in obesity. *Annu Rev Med.* 2001; 52: 339–51.
26. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 967: 379–88.
27. Kastin A.J., Pan W., Maness L.M., Banks W.A. Peptides crossing the blood-brain barrier: some unusual observations. *Brain Res.* 1999; 848(1–2): 96–100.
28. Kastin A.J., Akerstrom V. Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. *Neuroendocrinology.* 2001; 73(4): 237–42.
29. Kastin A.J., Pan W. Brain influx of endogenous peptides affecting food intake. In: Sharma HS, Westman J, editors. *Blood — Spinal Cord and Brain Barriers in the Health and Disease.* Amsterdam: Elsevier; 2004.
30. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953; 140: 578–92.
31. Kolaczynski J.W., Ohannesian J., Considine R.V., Marco C.C., Caro J.F. Response of leptin to short term prolonged overfeeding in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4162–5.
32. Kolaczynski J.W., Considine R.V., Ohannesian J., Marco C., Opentanova I., Nyce M.R., Myint M., Caro J.F. Responses to leptin in short-term fasting and refeeding in humans: A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes.* 1996; 45: 1511–15.
33. Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004; 55(1 Pt 2): 137–54.
34. Kristensen P., Judge M.E., Thim L., Ribel U., Christjansen K.N., Wulff B.S., Clausen J.T., Jensen P.B., Madsen O.D., Vrang N., Larsen P.J., Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 1998; 393(6680): 72–6.
35. Ladenheim E.E., Behles R.R., Bi S., Moran T.H. Gastrin-releasing peptide messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is altered by melanocortin receptor stimulation and food deprivation. *Endocrinology.* 2009; 150(2): 672–8.
36. Langhans W. Anorexia of infection: current prospects. *Nutrition.* 2000; 16(10): 996–1005.
37. Leininger G.M., Jo Y.H., Leshan R.L., Louis G.W., Yang H., Barreira J.G., et al. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab.* 2009; 10(2): 89–98.
38. Levin B.E., Dunn-Meynell A.A., Banks W.A. Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286(1): R143–50.
39. Maness L.M., Kastin A.J., Farrell C.L., Banks W.A. Fate of leptin after intracerebroventricular injection into the mouse brain. *Endocrinology.* 1998; 139(11): 4556–62.
40. Martins M.N., Telles M.M., Zemdegs J.C., Andrade I.S., Ribeiro E.B., Miranda A. Evaluation of new leptin fragments on food intake and body weight of normal rats. *Regul Pept.* 2009; 153(1–3): 77–82.
41. Марьянович А.Т. Общая теория пептидной регуляции физиологических функций: Гематоэнцефалический барьер и эволюция связей между периферией и мозгом. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014/
42. McKinley M.J., Oldfield B.J. The brain as an endocrine target for peptide hormones. *Trends Endocrinol Metab.* 1998; 9(9): 349–54.
43. Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006; 443: 289–95.
44. Peters J.H., Simasko S.M., Ritter R.C. Modulation of vagal afferent excitation and reduction of food intake by leptin and cholecystokinin. *Physiol Behav.* 2006; 89(4): 477–85.
45. Pinto S., Roseberry A.G., Liu H., Diano S., Shanabrough M., Cai X., Friedman J.M., Horvath T.L. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science.* 2004; 304(5667): 110–5.
46. Schulz C., Paulus K., Lehnert H. Central nervous and metabolic effects of intranasally applied leptin. *Endocrinology.* 2004; 145(6): 2696–701.



47. Seoane-Collazo P., Martínez-Sánchez N., Milbank E., Contreras C. Incendiary leptin. *Nutrients*. 2020; 12(2). pii: E472.
48. Siegrist-Kaiser C.A., Pauli V., Juge-Aubry C.E., Boss O., Pernin A., Chin W.W., et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest*. 1997; 100: 2858–64.
49. Skibicka K.P., Grill H.J. Hindbrain leptin stimulation induces anorexia and hyperthermia mediated by hindbrain melanocortin receptors. *Endocrinology*. 2009; 150(4): 1705–11.
50. Sone M., Osamura R.Y. Leptin and the pituitary. *Pituitary*. 2001; 4(1–2): 15–23.
51. Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004; 141(11): 846–50.
52. Suzuki M., Ding Q., Muranaka S., Kigure M., Kojima M., Terada M., et al. Correlation between body weight (epididymal fat) and permeation rate of serum leptin through the blood-brain barrier (BBB) in male rats aged 8 months. *Exp Anim*. 2008; 57(5): 485–8.
53. Suzuki K., Simpson K.A., Minnion J.S., Shillito J.C., Bloom S.R. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J*. 2010; 57(5): 359–72.
54. Trayhurn P., Thomas M.E.A., Duncan J.S., Rayner D.V. Effects of fasting and refeeding on Ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese mice. *FEBS Lett*. 1995; 368: 488–90.
55. Ueno H., Yamaguchi H., Mizuta M., Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept*. 2008; 145(1–3): 12–6.
56. WHO Global InfoBase. Available by: https://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/en/
57. Widdowson P.S., Upton R., Buckingham R., Arch J., Williams G. Inhibition of food response to intracerebroventricular injection of leptin is attenuated in rats with diet-induced obesity. *Diabetes*. 1997; 46(11): 1782–5.
58. Yi C.X., van der Vliet J., Dai J., Yin G., Ru L., Buijs R.M. Ventromedial arcuate nucleus communicates peripheral metabolic information to the suprachiasmatic nucleus. *Endocrinology*. 2006; 147(1): 283–94.
59. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425–32.
60. Banks W.A. Enhanced leptin transport across the blood-brain barrier by α 1-adrenergic agents. *Brain Res*. 2001; 899(1–2): 209–17.
61. Banks W.A. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des*. 2001; 7(2): 125–33.
62. Banks W.A., Niehoff M.L., Martin D., Farrell C.L. Leptin transport across the blood-brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Brain Res*. 2002; 950(1–2): 130–6.
63. Barb C.R. The brain-pituitary-adipocyte axis: role of leptin in modulating neuroendocrine function. *J Anim Sci*. 1999; 77(5): 1249–57.
64. Blevins J.E., Schwartz M.W., Baskin D.G. Peptide signals regulating food intake and energy homeostasis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002; 80(5): 396–406.
65. Blum W.F. Leptin: The voice of the adipose tissue. *Horm Res*. 1997; 48: 2–8.
66. Bouret S.G., Draper S.J., Simerly R.B. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci*. 2004; 24(11): 2797–805.
67. Brunetti L., Di Nisio C., Orlando G., Ferrante C., Vacca M. The regulation of feeding: a cross talk between peripheral and central signalling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005; 18(2): 201–12.
68. Campfield L.A., Smith F.J., Burn P. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science*. 1998; 280(5368): 1383–7.
69. Carr K.D. Chronic food restriction: enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling. *Physiol Behav*. 2007; 91(5): 459–72.
70. Cegla J, Tan TM, Bloom SR. Gut-brain cross-talk in appetite regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13(5): 588–93.
71. Cusin I., Sainsbury A., Rohner-Jeanrenaud F. The ob gene and insulin: A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467–1470.
72. Dawson R., Pellemounter M.A., Millard W.J., Liu S., Eppler B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage. *Am J Physiol*. 1997; 273(1 Pt 1): E202–6.
73. Grattan D.R., Ladyman S.R., Augustine R.A. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav*. 2007; 91(4): 366–74.
74. Hallschmid M., Benedict C., Born J., Fehm H.L., Kern W. Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man. *Physiol Behav*. 2004; 83(1): 55–64.
75. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., 146 al-Barazanji K.A., Buckingham R.E., Arch J.R., Haynes A., Mossakowska D.E., McBay D.L., et al. Effects of intracerebroventricular infusion of leptin in obese Zucker rats. *Obes Res*. 1997; 5(5): 387–94. Mark A.I., Sivitiz W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270–8.
76. Hervey G.R. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Physiol*. 1959; 145: 336–52.
77. Hileman S.M., Pierroz D.D., Masuzaki H., Bjørbaek C., El-Haschimi K., Banks W.A., Flier J.S. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology*. 2002; 143(3): 775–83.
78. Ingalls A.M., Dickie M.M., Snell G.D. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered*. 1950; 41(12): 317–8.

REFERENCES

1. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D.Q., Lowell B., Maratos-Flier E., et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250–2.
2. al-Barazanji K.A., Buckingham R.E., Arch J.R., Haynes A., Mossakowska D.E., McBay D.L., et al. Effects of intracerebroventricular infusion of leptin in obese Zucker rats. *Obes Res*. 1997; 5(5): 387–94.
3. Banks W.A., Kastin A.J., Huang W., Jaspan J.B., Maness L.M. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996; 17(2): 305–11.
4. Banks W.A., DiPalma C.R., Farrell C.L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*. 1999; 20(11): 1341–5.
5. Banks W.A. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition*. 2001; 17(5): 434–7.



25. Jeanrenaud B., Rohner-Jeanrenaud F. Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulations in obesity. *Annu Rev Med.* 2001; 52: 339–51.
26. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 967: 379–88.
27. Kastin A.J., Pan W., Maness L.M., Banks W.A. Peptides crossing the blood-brain barrier: some unusual observations. *Brain Res.* 1999; 848(1–2): 96–100.
28. Kastin A.J., Akerstrom V. Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. *Neuroendocrinology.* 2001; 73(4): 237–42.
29. Kastin A.J., Pan W. Brain influx of endogenous peptides affecting food intake. In: Sharma HS, Westman J, editors. *Blood — Spinal Cord and Brain Barriers in the Health and Disease.* Amsterdam: Elsevier; 2004.
30. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953; 140: 578–92.
31. Kolaczynski J.W., Ohannesian J., Considine R.V., Marco C.C., Caro J.F. Response of leptin to short term prolonged overfeeding in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4162–5.
32. Kolaczynski J.W., Considine R.V., Ohannesian J., Marco C., Opentanova I., Nyce M.R., Myint M., Caro J.F. Responses to leptin in short-term fasting and refeeding in humans: A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes.* 1996; 45: 1511–15.
33. Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004; 55(1 Pt 2): 137–54.
34. Kristensen P., Judge M.E., Thim L., Ribel U., Christjansen K.N., Wulff B.S., Clausen J.T., Jensen P.B., Madsen O.D., Vrang N., Larsen P.J., Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 1998; 393(6680): 72–6.
35. Ladenheim E.E., Behles R.R., Bi S., Moran T.H. Gastrin-releasing peptide messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is altered by melanocortin receptor stimulation and food deprivation. *Endocrinology.* 2009; 150(2): 672–8.
36. Langhans W. Anorexia of infection: current prospects. *Nutrition.* 2000; 16(10): 996–1005.
37. Leinninger G.M., Jo Y.H., Leshan R.L., Louis G.W., Yang H., Barreira J.G., et al. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab.* 2009; 10(2): 89–98.
38. Levin B.E., Dunn-Meynell A.A., Banks W.A. Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286(1): R143–50.
39. Maness L.M., Kastin A.J., Farrell C.L., Banks W.A. Fate of leptin after intracerebroventricular injection into the mouse brain. *Endocrinology.* 1998; 139(11): 4556–62.
40. Martins M.N., Telles M.M., Zemdegs J.C., Andrade I.S., Ribeiro E.B., Miranda A. Evaluation of new leptin fragments on food intake and body weight of normal rats. *Regul Pept.* 2009; 153(1–3): 77–82.
41. Maryanovich A.T. Obshchaya teoriya peptidnoj regulyacii fiziologicheskikh funkcij: Gematoencefalicheskiy bar'er i evolyuciya svyazej mezhdu periferiej i mozgom. [Foundations of Peptide Regulation of the Physiological Functions: Blood-Brain Barrier and Evolution of Viscera-to-Brain Communications.]. St Petersburg: SZGMU, 2014. (in Russian).
42. McKinley M.J., Oldfield B.J. The brain as an endocrine target for peptide hormones. *Trends Endocrinol Metab.* 1998; 9(9): 349–54.
43. Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006; 443: 289–95.
44. Peters J.H., Simasko S.M., Ritter R.C. Modulation of vagal afferent excitation and reduction of food intake by leptin and cholecystokinin. *Physiol Behav.* 2006; 89(4): 477–85.
45. Pinto S., Roseberry A.G., Liu H., Diano S., Shanabrough M., Cai X., Friedman J.M., Horvath T.L. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science.* 2004; 304(5667): 110–5.
46. Schulz C., Paulus K., Lehnert H. Central nervous and metabolic effects of intranasally applied leptin. *Endocrinology.* 2004; 145(6): 2696–701.
47. Seoane-Collazo P., Martínez-Sánchez N., Milbank E., Contreras C. Incendiary leptin. *Nutrients.* 2020; 12(2). pii: E472.
48. Siegrist-Kaiser C.A., Pauli V., Juge-Aubry C.E., Boss O., Pernin A., Chin W.W., et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2858–64.
49. Skibicka K.P., Grill H.J. Hindbrain leptin stimulation induces anorexia and hyperthermia mediated by hindbrain melanocortin receptors. *Endocrinology.* 2009; 150(4): 1705–11.
50. Sone M., Osamura R.Y. Leptin and the pituitary. *Pituitary.* 2001; 4(1–2): 15–23.
51. Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004; 141(11): 846–50.
52. Suzuki M., Ding Q., Muranaka S., Kigure M., Kojima M., Terada M., et al. Correlation between body weight (epididymal fat) and permeation rate of serum leptin through the blood-brain barrier (BBB) in male rats aged 8 months. *Exp Anim.* 2008; 57(5): 485–8.
53. Suzuki K., Simpson K.A., Minnion J.S., Shillito J.C., Bloom S.R. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J.* 2010; 57(5): 359–72.
54. Trayhurn P., Thomas MEA., Duncan J.S., Rayner D.V. Effects of fasting and refeeding on Ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese mice. *FEBS Lett.* 1995; 368: 488–90.
55. Ueno H., Yamaguchi H., Mizuta M., Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept.* 2008; 145(1–3): 12–6.
56. WHO Global InfoBase. Available by: https://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/en/
57. Widdowson P.S., Upton R., Buckingham R., Arch J., Williams G. Inhibition of food response to intracerebroventricular injection of leptin is attenuated in rats with diet-induced obesity. *Diabetes.* 1997; 46(11): 1782–5.
58. Yi C.X., van der Vliet J., Dai J., Yin G., Ru L., Buijs R.M. Ventromedial arcuate nucleus communicates peripheral metabolic information to the suprachiasmatic nucleus. *Endocrinology.* 2006; 147(1): 283–94.
59. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505): 425–32.

Следует отметить, что согласно Римским критериям IV (2016), предложенным всемирно известным психиатром Дугласом Дроссманом, одним из ключевых количественных признаков констипационного синдрома является низкая частота эвакуаторной функции кишечника — ниже 3 раз в неделю. С другой стороны, корифей отечественной гастроэнтерологии Яков Саулович Циммерман показал, что физиологической нормой частоты дефекации является частота стула не ниже 7 раз в неделю. Оставалось не совсем ясным — как трактовать состояние пациента при частоте стула между двумя этими цифрами, когда частота дефекации колеблется в диапазоне между оптимальной частотой (7 раз в неделю) и патологической частотой (ниже 3 раз в неделю)?

К.А. Шемеровский предложил диагностировать состояние пациента в этом диапазоне частот активности кишечника как «Синдром брадиэнтерии». Он выделил семь признаков этого синдрома: 1 — Низкая частота дефекации (3, 4, 5, 6 раз в неделю); 2 — Аритмия циркадианного ритма дефекации; 3 — Отсутствие физиологически оптимальной утренней кишечной привычки к опорожнению; 4 — склонность к приёму слабительных; 5 — понижение уровня качества жизни; 6 — повышение риска констипации; 7 — повышение риска метаболического синдрома.

В презентации К.А. Шемеровского было убедительно показано, что практически все функции организма здорового человека (частота сердцебиений, артериальное давление, температура тела, уровень гормонов и другие) колеблются в соответствии с циркадианным ритмом природы — периодически каждые 24 часа. Были представлены данные отечественных (Ф.И. Комаров, А.М. Аминев, Я.С. Циммерман) и зарубежных авторов (Bunning E, Bassotti G, Enck P) о том,

что физиологически оптимальным ритмом работы кишечника является ежедневный акт дефекации с околосоуточным периодом в 24 ± 4 часа. Почти 95% здоровых людей имеют ежедневный ритм дефекации (68% — имеют однократный ежедневный стул, а 27% — имеют двукратный ежедневный стул).

Было обращено внимание на научно-обоснованное определение термина «Запор», которое ещё в прошлом веке дал выдающийся клиницист Роберт Хэгглин в его монографии «Дифференциальная диагностика внутренних болезней»: «Запор — это отсутствие выделения кала в течение 24 часов».

Весьма убедительные собственные данные представил К.А. Шемеровский о распределении частоты дефекации у 2501 обследованного им медицинского работника. Оказалось, что у большинства медиков (у 56%) соблюдается циркадианный ритм дефекации (не ниже 7 раз в неделю). Констипация (при частоте стула ниже 3 раз в неделю) была выявлена лишь у 4% медиков. Синдром брадиэнтерии (при частоте стула от 3 до 6 раз в неделю) был диагностирован у 40% обследованных медиков: у 27% медиков при частоте стула 5–6 раз в неделю и у 13% медиков при частоте стула 3–4 раза в неделю. Эти данные свидетельствуют о том, что синдром брадиэнтерии встречается практически в 10 раз чаще констипационного синдрома.

В презентации К.А. Шемеровского была наглядно представлена выявленная им фундаментальная закономерная зависимость. Оказалось, что ежедневная регулярность акта дефекации зависит от наличия утренней акрофазы этого циркадианного ритма. Доказано, что при наличии утренней кишечной привычки (Morning Bowel Habit) к опорожнению ки-

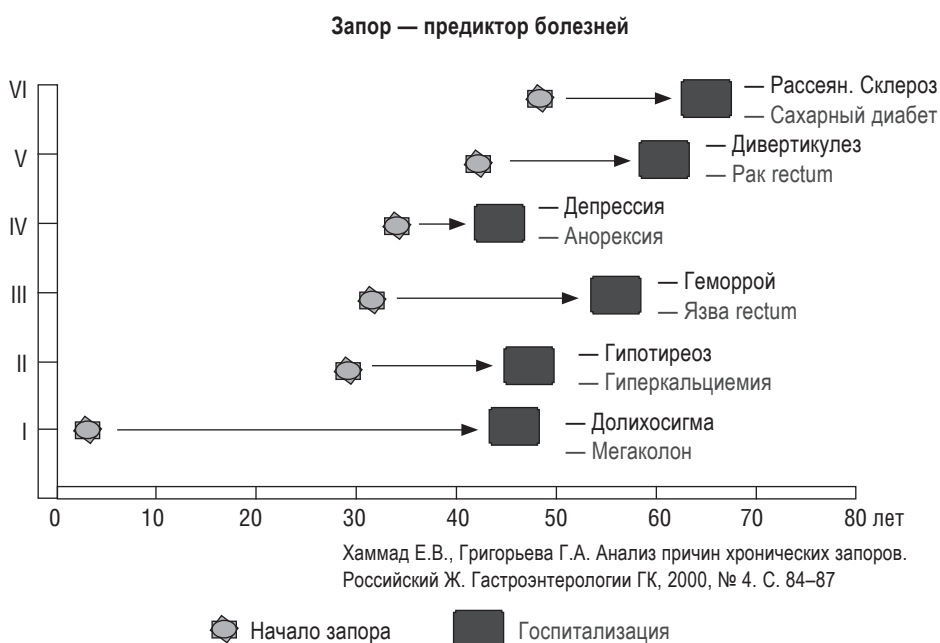


Рис. 2. Запор — как предиктор различных внутренних болезней



Рис. 3. Заболеваемость колоректальным раком в Санкт-Петербурге в 2015 году

шечника — ритм дефекации в 78% случаев является ежедневным с частотой не ниже 7 раз в неделю. И, наоборот, при доминировании вечерней кишечной привычки — наблюдается (в 76% случаев) нарушение регулярности ритма кишечника при частоте стула 3–4 раза в неделю. Данная закономерность имеет практическую значимость для нормализации нарушенного ритма кишечника путём сознательного восстановления именно утренней кишечной привычки.

Существенный интерес представили данные хирургов из Москвы о том, что хронический запор является фактором риска множества внутренних болезней: долихосигма и мегаколон, гипотиреоз и гиперкальциемия, геморрой и язва прямой кишки, анорексия и депрессия, дивертикулёз толстой кишки и рак прямой кишки, сахарный диабет и рассеянный склероз (рис. 2). По данным профессора Леонида Борисовича Лазебника у каждого трёх из четырёх пациентов с метаболическим синдромом — у 74% больных с сердечно-сосудистой патологией диагностированы упорные хронические запоры, требующие постоянного применения слабительных средств.

Убедительные аргументы были представлены в отношении того факта, что констипация является доказанным фактором риска колоректального рака, повышая этот риск в 2–4 раза.

Актуальность исследуемой К.А. Шемеровским проблемы состоит ещё и в том, что в Санкт-Петербурге в 2015 году заболеваемость колоректальным раком (3654 новых случая) стала лидером заболеваемости в онкологии, обогнав заболеваемость раком молочной железы (3073 случая), раком кожи (2331 случай) и раком трахеи и лёгких (2217 случаев) (рис. 3).

К.А. Шемеровскому удалось установить зависимость риска ожирения от регулярности ритма дефекации. Было показано, что у лиц с ежедневным ритмом стула риск ожирения составил 7%. Однако у пациентов с нерегулярной привычкой к дефекации риск ожирения составил 24%. Следовательно, нарушение циркадианного ритма дефекации повышает риск возникновения ожирения почти в 3 раза.

По данным К.А. Шемеровского синдром брадиэнтерии выявляется почти у 30% лиц в возрасте 20–30 лет и почти в 50% случаев в возрасте 30–40 лет. В этих возрастных диапазонах риск ожирения был минимальным и не превышал 10%. Риск ожирения повышался до уровня выше 30% в возрасте около 40–50 лет и 50–60 лет. Следовательно, период возникновения синдрома брадиэнтерии предшествует повышению риска ожирения почти на 20 лет, поэтому синдром брадиэнтерии является доказанным первичным фактором риска ожирения, а длительный хронический запор существенно повышает риск ожирения.

Таким образом, представленный К.А. Шемеровским новый «Синдром брадиэнтерии» следует считать весьма полезной для терапевтического сообщества инновацией. Как один из психосоматических синдромов «Синдром брадиэнтерии» позволяет выявлять реальный фактор риска констипационного синдрома по элементарно выявляемому признаку — пониженной частоте околосуточного ритма дефекации.

При частоте стула 5–6 раз в неделю диагностируется первая (лёгкая) стадия тяжести брадиэнтерии.

Восстановление регулярного ежедневного ритма дефекации у пациентов с первой стадией тяжести брадиэнтерии не требует обязательного применения слабительных. На этой стадии рекомендации терапевта должны быть направлены на нормализацию образа жизни (регулярному питанию с употреблением ежедневно около 500 грамм овощей и фруктов, соблюдению режима сна-бодрствования с засыпанием до 24:00, достаточной двигательной активности — не менее 0,5 часа ежедневной ходьбы на свежем воздухе).

При частоте стула 3–4 раза в неделю диагностируют вторую (умеренную) стадию тяжести брадиэнтерии.

Восстановление регулярного циркадианного ритма кишечника у пациентов со второй стадией брадиэнтерии предполагает кроме нормализации образа жизни ещё и употребления безвредных слабительных средств, таких как Псилиум (Мукофальк) или Эубикор. Но ни в коем случае нельзя употреблять такие стимулирующие слабительные,

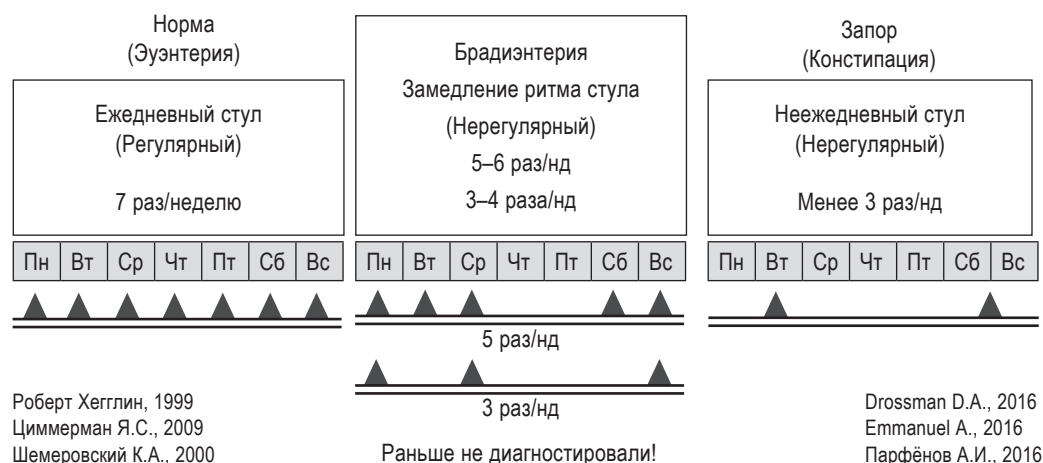


Рис. 4. Наглядное сравнение Эуэнтерии, Брадиэнтерии и Запора

как препараты сенны, так как они вызывают повреждение кишечника в виде меланоза толстой кишки и способствуют повреждению подслизистого и межмышечного нейронных сплетений.

При частоте стула 1–2 раза в неделю диагностируют третью стадию тяжести брадиэнтерии (тяжелую), которую принято считать запором (констипацией).

При диагностике запора (третьей стадии брадиэнтерии) требуется более тщательное обследование пациента для исключения, прежде всего, органической патологии кишечника (дивертикулёз, полипоз, колоректальный рак). Тяжелая стадия брадиэнтерии предполагает обязательную консульта-

цию у гастроэнтеролога и колопроктолога, а при необходимости — и проведение колоноскопии (рис. 4).

Следовательно, целью терапии больных с синдромом брадиэнтерии является восстановление прежде всего физиологически оптимального циркадианного ритма дефекации с частотой стула не ниже 7 раз в неделю.

Восстановление нормального биоритма дефекации — эуэнтерии — может способствовать профилактике риска не только колоректального рака, но и профилактике кардиоваскулярной смертности. Эта профилактика возможна путём устранения синдрома брадиэнтерии и восстановления регулярной кишечной утренней привычки.

УДК 616.33/34-008-02+579.222.3+579.258+579.61+616.12-008+613.2.038+613.94+612.017+615.37+616.002

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 2. ИНТЕГРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА О МИКРОБИОТЕ, ЗДОРОВЬЕ И ДОЛГОЛЕТИИ

© Константин Александрович Шемеровский

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

Контактная информация: Константин Александрович Шемеровский — д.м.н., ведущий научный сотрудник. E-mail.: constshem@yandex.ru

INFORMATION LETTER № 2. INTEGRATIVE MEDICINE ABOUT MICROBIOT, HEALTH AND LONGEVITY

© Konstantin A. Shemerovsky

Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, ul. Academician Pavlov, 12

Contact information: Konstantin A. Shemerovsky — MD, Leading Researcher. E-mail.: constshem@yandex.ru

9 ноября 2019 года в Москве в отеле «Бородино» состоялась очередная (третья) конференция «Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека» («НСОИМ») под названием «Интегративная медицина. Роль рациона, нутрицевтических продуктов и пробиотиков в поддержании состава микробиоты, здоровья и долголетия».

Во вступительном слове академик РАН Владимир Трофимович Ивашкин рассказал об основных целях и задачах научного сообщества по изучению микробиома человека. Исследованию микробиоты человека в настоящее время придается огромное значение, поскольку микробиота рассматривается как один из ключевых регуляторов не только активности пищеварительного аппарата, но чрезвычайно активного фактора деятельности мозга человека.

Лекцию мастер-класса прочёл приглашенный из Испании профессор, врач-гастроэнтеролог клинической больницы Университета Валь д'Эброн (Барселона) Франциско Гарнер (Garner Francisco). Эта лекция называлась «Симбиоз желудочно-кишечного тракта человека: генотип, рацион и микробиота». Профессор убедительно доказал (сравнив обычный и безмикробный кишечник), что микробиота желудочно-кишечного тракта является одним из ключевых факторов роста и развития организма. Были представлены, опубликованные в журнале *Lancet* еще в 2003 году, первичные функции микробиоты: метаболическая, защитная и трофическая. Метаболическая функция проявляется ферментацией неперевариваемых пищевых компонентов пищи и слизи, утилизацией энергии из короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), выработкой витаминов и обменом ионов. Барьерный эффект микробиоты состоит в защите от патогенов. Трофические функции микробиоты состоят в контроле пролиферации и дифференциации эпителиальных клеток, в развитии и гомеостазе иммунной системы. Было показано, что кисло-

род является одним из факторов кишечного дисбиоза. Если в здоровой толстой кишке под влиянием бутирата кислород из крови поступает в колоноцит и обменивается с ионами натрия, то при антибиотикотерапии кислород и окись углерода поступают из колоноцитов в просвет кишки. Функциональный дисбиоз проявляется снижением целостности слизистой кишечника, снижением уровня микробного многообразия, запуском элементов воспаления (вызванного липополисахаридами (ЛПС), патогенами, протеобактериями). Исследование питания, приводящего к увеличению массы тела, позволило выделить основные продукты диеты, способствующие ожирению: картофельные чипсы, картофель и картофель-фри, мясные полуфабрикаты, красное мясо, сладости и десерты, очищенные зерна, сливочное масло, напитки с добавлением сахара и 100%-ные фруктовые соки. Продуктами, которые оказались весьма полезными для питания кишечной микробиоты, оказались следующие: овощи, фрукты, орехи, цельные зёрна, йогурт. Профессор сделал следующие выводы. Микробиота кишечника — это отдельный орган в желудочно-кишечном тракте, который обеспечивает «метагеном»: гены и функции, дополняющие генетические ресурсы хозяина. «Здоровый» метагеном в кишечнике человека содержит более полумиллиона генов, которые участвуют в многочисленных физиологических процессах (питание, развитие, иммунитет). Кишечник человека представляет собой лимфоидный орган со структурами, специализирующимися на индукции и регуляции деятельности иммунной системы. Кишечная микробиота играет ключевую роль в развитии и регуляции иммунной системы. Хронические неинфекционные заболевания современного общества связаны с дисбиозом: потерей генетического и функционального разнообразия кишечной микробиоты. Неперевариваемые компоненты фруктов и овощей необходимы для развития и поддержания здоровой кишечной микробио-



ты. Питание природными продуктами и пробиотики являются естественным и наиболее эффективным способом улучшения микробного кишечного разнообразия и предотвращения дисбиоза.

В конце лекции профессор Франциск Гарнер пригласил всех присутствующих принять участие в 8-м Конгрессе Международного Консорциума Микробиома Человека (International Human Microbiome Consortium — IHMC), который запланирован на 28–30 июня 2020 года в Барселоне.

После лекции мастер-класса состоялось 4 симпозиума. Первый симпозиум был посвящен трём основным аспектам интегративной медицины: «Микробиота, рацион и здоровье».

Первый доклад этого симпозиума представил Анатолий Игоревич Ульянин на тему: «Основные компоненты питания, их влияние на состав микробиоты и особенности метаболизма организма человека». Была представлена динамика изменения состава кишечной микробиоты на протяжении жизни человека. Выделено два основных вида разнообразия кишечной микробиоты: 1 — α -разнообразие, ассоциировано преимущественно с иннантным (врожденным) иммунитетом и 2 — β -разнообразие между кишечными сообществами, связанное преимущественно в подростковом возрасте с адаптивным (приобретенным) иммунитетом. Для внутриутробного периода и первых дней жизни человека характерно преобладание факультативных анаэробов и *Proteobacteria*. Для периода младенчества — свойственно преобладание *Bacteroides* + *Bifidobacteria*. В подростковом периоде доминируют *Firmicutes* + *Bacteroides*. Для взрослого человека характерно преобладание *Bacteroides* + *Firmicutes*. В пожилом возрасте отмечено преобладание облигатных и факультативных анаэробов.

Описано три основных типа изменения состава кишечной микробиоты при изменении рациона питания.

В условиях преобладания в пище углеводов наблюдали повышение уровня штаммов, обладающих сахаролитической активностью: *Clostridium* (XVIII кластера), *Lachnospiraceae*, *Prevotella*, *Lactobacilli*.

Преобладание в пище жиров приводит к повышению уровня штаммов, устойчивых к первичным желчным кислотам: *Bacteroides*.

Преобладание в пище белков приводит к повышению в кишечной микробиоте уровня штаммов, обладающих протеолитической активностью: *Clostridium*, *Roseburia*, *Eubacteria*, *Bacteroides*.

Наглядно было представлено влияние обработанной пищи (с высокой усвояемостью) на микробиом по сравнению с натуральной пищей (с низкой усвояемостью). При одинаковом соотношении белков, жиров и углеводов обработанная пища (ореховая паста, рыбные полуфабрикаты, макароны, приправы в виде соусов) способствовала повышению индекса массы тела (ИМТ), уровня гликемии и способствовала новообразованиям. При таком же соотношении основных компонентов пищи (орехи, рыба, пшено, натуральные специи) натуральные продукты способствовали здоровому благополучию. Обработанная пища приводила к низкому уровню микробного

разнообразия, а натуральная пища, наоборот, способствовала высокому микробному разнообразию.

Профессор Елена Александровна Полуэктова представила доклад в вопросной форме: «Есть ли связь заболеваний внутренних органов с особенностями микробного состава кишечника?». Было показано, что более 50% кишечной микробиоты составляют микроорганизмы *Firmicutes*, которые обеспечивают секрецию антимикробных пептидов (АМП) и связаны с регуляцией иммунного ответа. Почти четверть состава микробиоты приходится на *Bacteroidetes*, которые обеспечивают прямое подавление роста патогенов. Несколько меньше представлены протеобактерии и актинобактерии. Микроорганизмы *Proteobacteria* связаны с конкурентным потреблением питательных веществ и уменьшением адгезии патогенов. Микробы *Actinobacteria* ассоциированы с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и связаны с уплотнением слоя слизи на поверхности слизистой оболочки кишечника.

В патогенезе функциональных заболеваний кишечника отмечены дисбиотические изменения микробиоты, повышение проницаемости слизистой оболочки кишки, развитие субклинического воспаления и формирование центральной и периферической сенситизации. Внутрипросветными участниками таких изменений являются жирные и желчные кислоты, нутриенты, аллергены и бактерии. Было дано чёткое определение «Синдрома избыточного бактериального роста» (СИБР): это увеличение количества колониеобразующих единиц (КОЕ) в аспирате тощей кишки более 10 с заменой грамм позитивных аэробных штаммов на штаммы факультативных анаэробных бактерий.

Определены факторы, которые препятствуют развитию СИБР. Подчеркнуто, что одним из основных таких факторов является, прежде всего «Адекватная пропульсивная моторика ЖКТ. Предупреждают развитие СИБР также сохранение кислотопродуцирующей способности желудка, адекватное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку, достаточная экспрессия IgA и антимикробных пептидов.

Установлено (с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой), что у 42% пациентов с ХСН (хронической сердечной недостаточностью) выявляется патология кишечника в виде СИБР, который является существенным фактором риска ХСН.

Профессор Стародубова Антонина Владимировна — главный внештатный специалист-диетолог Департамента здравоохранения Москвы — выступила с докладом на тему: «Эволюция диетических рекомендаций в клинической практике». Одним из основоположников современной нутрициологии оказался Николай Иванович Лунин, который на рубеже XIX–XX веков, в эру открытия витаминов писал о веществах, незаменимых для питания. Была продемонстрирована закономерная зависимость уровня сердечно-сосудистой смертности от уровня потребления насыщенных жиров в 7 странах в 1995 году. Минимальная кардиоваскулярная смертность была отмечена в Японии и в Италии, средний её уровень был

отмечен в Греции, Югославии и США, а максимальная смертность была констатирована в Голландии и Финляндии. Были представлены различия Средиземноморской диеты (базирующейся на оливковом масле) от так называемой «Скандинавской» диеты (основанной на рапсовом масле), для которой характерно избытие мононенасыщенных жирных кислот при более низком содержании антиоксидантов. В перспективе переход к персонализированной диетотерапии предполагает расширение исследований по нутригеномике, метаболомике, фенотипированию, учёту особенностей микробиоты, а также обязательной коррекции пищевых привычек и пищевого поведения при оптимальной физической активности.

Второй симпозиум был посвящен теме «Микробиота, рацион и заболевания внутренних органов».

Доклад Владимира Трофимовича Ивашкина и Константина Владимировича Ивашкина «Рацион и состав микробиоты как основа активного долголетия. От средиземноморской диеты к медицине, основанной на доказательствах» был сделан Константином Владимировичем. Были представлены данные, опубликованные в журнале "Nature" (2019). В 2018 году завершена программа Genomic Standards Consortium по мета-геномному анализу 3810 образцов кишечной микробиоты у детей и взрослых городского и сельского населения 18 стран. Открыто более 2000 ранее неизвестных видов микробиоты, теперь всего известно 4558 видов. Выявлено 2283 микроорганизма, которые связаны с развитием сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, сердечно-сосудистых болезней, ожирения, цирроза печени, болезни Паркинсона, колоректального рака и других заболеваний. Показано, что растительные белки повышают уровень бифидобактерий и лактобацилл, но понижают уровень бактероидов и клостридий перфрингенс, что способствует укреплению кишечного барьера и уменьшению воспаления. Животные протеины, наоборот, приводят к увеличению бактероидов, бифидофилии и руминококков, но снижают уровень бифидобактерий, что способствует появлению кардиоваскулярных болезней и воспалительных заболеваний кишечника.

По данным журнала Gut (2019) низкое разнообразие кишечной микробиоты — является маркером высокого риска ожирения, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Хирургическое лечение ожирения не приводит к восстановлению должного микробного разнообразия и сохраняет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому стратегии снижения риска ССЗ должны включать коррекцию состава кишечной микробиоты.

Были представлены микробные маркеры, факторы вирулентности и механизмы влияния микробиоты в генезе онкологических заболеваний. В частности, показано, маркерами колоректального рака оказались *Peptostreptococcus anaerobius*, *Fusobacterium nucleatum* и энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis*. Фактором вирулентности последнего является фрагилизин, повышающий уровень провоспалительного IL-1, разобщающий межклеточные контакты и активирующий T-хелперы 17 порядка.

В докладе врача-кардиолога Тимофеевой А.А. «Особенности рациона и микробного состава ЖКТ, увеличивающие риск развития ишемической болезни сердца» было показано, что пациенты с СИБР имели более высокую частоту ИБС. При поражении одной коронарной артерии СИБР имел место у 67% случаев, при поражении двух коронарных артерий — в 86% случаев, а при поражении трёх коронарных артерий этот синдром выявляли в 82% случаев.

Были представлены сравнительные данные по уровню ТМАО (триметиламинооксид) у вегетарианцев и мясоедов. Оказалось, что синтез ТМАО после потребления мясного стейка и L-карнитина был незначительным у веганов, но резко повышенным у людей, регулярно потребляющих красное мясо.

Выявлены семейства типы бактерий кишечника, ответственных за продукцию ТМАО. Это три основных семейства: *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae*, а также 4 основных типа бактерий: *Verrucomicrobiaceae*, *Streptococcaceae*, *Peptostreptococcaceae* и *Veillonellaceae*.

Здоровое питание (Healthy eating) предполагает употребление продуктов, способствующих богатому разнообразию кишечной микробиоты. Был представлен один из вариантов здорового питания, в котором выделено семь основных моментов: 1 — фрукты (1,5–2,5 кружки); 2 — овощи (2,5–3–5 кружки); 3 — цельнозерновые (140–280 г, причем 30 г соответствует 1 булочке с отрубями или ломтику цельнозернового хлеба); 4 — белок (140–198 г, 30 г соответствует 1 яйцу); 5 — молочные продукты (3 кружки, 1 кружка обезжиренного молока = 1 кружке йогурта); 6 — растительное масло (5–8 чайных ложек, авокадо, орехи, оливки); 7 — твердый жир и сахар (свести к минимуму: печенье, чипсы и пр.).

«Роль рациона, бактерий, вирусов и грибов в развитии воспалительных заболеваний кишечника» была представлена в докладе Олега Самуиловича Шифрина и Ольги Сергеевны Ляшенко. Был представлен новый взгляд на здоровое питание. Известная с 1970 года Пирамида питания преобразована в 2010 году в сферу питания. Установлено, что у пациентов с ВЗК увеличено количество бактерий типа *Enterobacteriaceae*, однако снижено количество бактерий типа *Firmicutes* и рода *Bacteroides*. При болезни Крона нарушение состава микробиоты кишечника выражено в большей степени, чем при язвенном колите: 1 — уменьшено микробное разнообразие; 2 — существенно изменен состав микробиоты (повышен уровень *Enterobacteriales* — *Escherichia coli* и понижен уровень *Clostridiales*, *Fecalibacterium Prausnitzii*); 3 — более неустойчивое микробное сообщество.

Наибольшая заболеваемость ВЗК отмечена в Европе (2 млн человек) и в США (1,6 млн). Установлено влияние диетических факторов на микробиоту кишечника. Жиры и сахар — уменьшают разнообразие МБ, но повышают уровень *Proteobacteria* (*Escherichia*). Животный жир — Повышает уровень *Proteobacteria*, но понижает уровень *Firmicutes*. Молочный жир — повышает уровень сульфат-редуцирующего штамма *Bilophila Wadsworthia*, но способствует уменьшению

разнообразия МБ. Животный жир и белок — увеличивает число штаммов, устойчивых к первичным желчным кислотам (*Bacteroides*) и сульфат-редуцирующих штаммов *Bilophila*, *Enterobacteriaceae*, но понижает уровень *Roseburia*. Клетчатка — повышает уровень микробного разнообразия и уровень КЦЖК, но понижает уровень *Shigella* & *Escherichia*.

Способствовать дисбиозу кишечника могут изменения вирусов кишечника (вириом). Показано, что 90% кишечного вириома — это бактериофаги, которых в кишечнике почти в 10 раз больше, чем бактерий. Бактериофаги влияют на разнообразие бактерий и на иммунный ответ.

Были представлены основные компоненты вирома пациентов с ВЗК. При ЯК (Язвенном Колите) — значительно повышен уровень *Herpesviridae*, но понижен уровень *Polydnaviridae* & *Tymoviridae*. При БК (Болезни Крона) — повышен уровень *Herpesviridae* & *Vacuoloviridae*, но понижен уровень *Virgaveridae* в сравнении с контролем (*Gut Microbes*, 2019).

В докладе были продемонстрированы виды кишечных грибов, ассоциированных с ВЗК. Показано, что уровень *Candida albicans* повышен у пациентов с БК и их родственников. Повышенный уровень *Malassezia restricta* усиливает воспаление в слизистой оболочке кишечника у пациентов с БК, имеющих полиморфизм CARD9S12N. Уровень *Candida tropicalis* повышен в стуле пациентов с БК. В воспаленной слизистой оболочке кишечника при ВЗК повышен уровень *Dioszegia genus*. В невоспаленной слизистой оболочке кишки понижен уровень *Leptosphaeria genus* & *Trichosporon genus*, однако повышен уровень *Filobasidium uniguttulatum* & *Xylariales genus*.

Таким образом, ключевым фактором риска возникновения ВЗК является его величество дисбиоз — нарушение качественного и количественного состава микробиома кишечника. «Западный» тип рациона питания является одним из индукторов дисбиоза, который приводит к увеличению проницаемости кишечного барьера, а также к нарушению регуляции врожденного (иннантного) и приобретенного (адаптивного) иммунного статуса.

Проблема колоректального рака (КРР), как одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии в России, была представлена в докладе ассистента кафедры хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета Юлии Сергеевны Медковой, показавшей, что КРР занимает третье место среди онкологической заболеваемости и первое (!) место среди онкологической смертности в США. Тревогу вызывает тот факт, что в группе пациентов молодого возраста (20–29 лет) отмечен рост заболеваемости на 2,5%, причём в этой группе скрининг КРР не проводится! Требуются новые малоинвазивные скрининговые методы для молодых пациентов.

Показано, что тест на скрытую кровь в кале способствует выявлению колоректальной карциномы почти у 50% обследованных лиц, метагеномный тест повышает результаты скрининга КРР до 60%, а совокупность этих подходов дает позитивный результат скрининга почти у 70% обследованных лиц. Ложно-позитивные данные скрининга при всех трех его подходах примерно одинаковы и не превышают 10%.

Исследование основных факторов риска КРР показало, что более 50% этих факторов являются реально модифицируемыми. К числу этих факторов относят следующие: 1 — курение; 2 — злоупотребление алкоголем; 3 — избыточный вес и ожирение; 4 — Низкий уровень физической активности; 5 — избыточное потребление красного мяса и мясопродуктов; 6 — недостаточное потребление клетчатки (овощей и фруктов).

Данные исследователей микробиоты и колоректального рака (опубликованные в журнале *Genes Dis*. 2016) показали, что дисбиоз является одним из основных индукторов КРР, поскольку бактериальные токсины приводят к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника, токсические метаболиты вызывают хроническое воспаление стенки кишки, а микробная транслокация способствует нарушению иммунитета и генерирует гиперпролиферацию в стенке кишечника. Существенную роль в генезе КРР играет *Fusobacterium nucleatum* (палочки Плаута), поскольку приводит к снижению противоопухолевого иммунитета, ассоциирована с BRAF-мутациями и микросателлитной нестабильностью, а у пациентов с зубчатыми аденомами повышает риск развития КРР.

Показано *Bacteroides Fragilis* — является единственным микроорганизмом, рост которого выявлен у ВСЕХ пациентов, страдающих КРР, вне зависимости от национальности. У пациентов с КРР отмечена внутриклеточная инвазия *E. Coli* в слизистую оболочку толстой кишки.

Кроме того, обнаружены другие бактерии кишечника, ассоциированные с КРР: *Streptococcus beviies*, *Streptococcus gallotiticum*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella* не брюшнотифозная.

Выявлена также связь вирусов *Inovirus* и *Tunaliikevirus* с наличием КРР.

У тучных людей преобладает диета, избыточная жирами и углеводами. В кишечнике лиц с ожирением доминируют *Firmicutes*, *Staphylococcus aureus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus reuteri*.

Американским институтом исследований рака установлено, что ожирение может способствовать росту заболеваемости КРР в молодом возрасте. Показано, что прирост Индекса Массы Тела (ИМТ) на каждые 5 кг/м² ассоциирован с увеличением риска КРР на 5%. Установлено, что ожирение связано со значительным снижением разнообразия микробиоты кишечника.

Установлено, регулярные физические нагрузки, высокая тренированность, изменяя микробиоту кишечника, приводит к снижению риска развития колоректального рака на 19%. А возврат к сидячему образу жизни в течение 6 недель «возвращал» состав кишечного микробиома на привычный уровень.

Доказано, что увеличение потребления цельного зерна по 90 г в день снижает риск развития КРР на 17%. При ферментации клетчатки бактериями кишечника вырабатываются КЦЖК (короткоцепочечные жирные кислоты), которые регулируют иммунную систему и уровень метаболизма, а также снижают риск возникновения КРР.

В ходе крупного проспективного исследования получены данные о снижении онкогенного потенциала *Fusobacterium nucleatum* у пациентов, потребляющих оптимальное количество клетчатки.

Прием 100 г красного мяса ежедневно повышал риск развития КРР на 12%. Даже незначительное потребление алкоголя повышает риск развития КРР, а также рака желудка и пищевода.

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ

Очередная конференция Научного Сообщества по Изучению Микробиома Человека (НСОИМ) под названием «Патофизиология, клиника и последствия нарушения микробиоты» состоится 23–24 мая 2020 года в Москве в отеле «Бородино».

13 ноября 2019

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

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

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

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

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

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

Требования к отправке статей

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

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

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

5.4. Глава из книги:

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

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

5.5. Статья из журнала:

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

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

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

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

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

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

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

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

5.7. Авторефераты:

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

5.8. Прочее

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

5.9. Транслитерация

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

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

Пример:

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

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:



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

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

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

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

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

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

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

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

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

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

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

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

Тезисы докладов, материалы научных конференций

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

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

Авторефераты

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

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

Описание Интернет-ресурса

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

