

Федеральное агентство научных организаций  
Отделение физиологических наук РАН  
Научный совет РАН по физиологическим наукам  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Международный научный центр им. И.П. Павлова

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ  
АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИИ  
ПИЩЕВАРЕНИЯ И ПИТАНИЯ

Всероссийский симпозиум с международным участием,  
посвященный 90-летию со дня рождения академика А. М. Уголева  
Санкт-Петербург, 15–17 марта 2016 года

МАТЕРИАЛЫ СИМПОЗИУМА

Санкт-Петербург  
2016

**Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии пищеварения и питания:** Всероссийский симпозиум с международным участием, посвященный 90-летию со дня рождения академика А.М. Уголева, Санкт-Петербург (15–17 марта 2016 г.). Материалы симпозиума. – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2016. 133 с.

*Научное издание*

Всероссийский симпозиум с международным участием,  
посвященный 90-летию со дня рождения  
академика А.М. Уголева  
«Фундаментальные и прикладные аспекты  
физиологии пищеварения и питания»  
Санкт-Петербург (15–17 марта 2016 г.)  
(Материалы симпозиума)

Симпозиум проводится при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-04-20052) и Федерального агентства научных организаций.

© (ФАНО) ФГБУН Ин-т физиологии  
им. И.П. Павлова РАН, 2016  
© В.А. Цветкова (оформление), 2016

В 2016 году сошлись сразу три «круглые» даты, связанные с жизнью и деятельностью выдающегося отечественного физиолога – академика Александра Михайловича Уголева: 9 марта исполняется 90 лет со дня его рождения, 1 июля – 50-летие избрания молодого профессора А.М. Уголева членом-корреспондентом АН СССР, 2 ноября – 25 лет со дня его кончины.

Каждая из этих дат служит хорошим основанием для того, чтобы еще раз вспомнить о жизненном пути и основных достижениях академика А.М. Уголева, а также отметить те особенности его личности, благодаря которым они стали возможными. Несомненно, это исключительная природная одаренность, сочетающая аналитический ум и феноменальную память с изобретательностью, богатым воображением и потрясающей интуицией.

Следует подчеркнуть еще одну особенность А.М. Уголева как ученого, во многом характеризующую его творческий путь. Пожалуй, наиболее точно можно обозначить ее как постоянный научный поиск – поиск актуальных задач для исследования и поиск эффективных путей их решения. Нередко он повторял девиз из романа В. Каверина «Два капитана»: «Бороться и искать, найти и не сдаваться»\*. Это нашло свое отражение и в чрезвычайно широком спектре его интересов в различных областях физиологии и медицины, куда он внес весомый вклад.

Начало научной деятельности А.М. Уголева было отмечено публикацией в сборнике научных работ III факультета Военно-морской медицинской академии (1948 г.) трех его статей. Уже в этих первых работах отчетливо проявились такие особенности его таланта, как настойчивость в изыскании средств и методов решения стоявших перед ним задач.

В 1951 году А.М. Уголев успешно защитил кандидатскую диссертацию «Условные слюнные рефлексy у кошек и способ добывания пищи». Ему удалось показать, что у охотящихся кошек отсутствуют натуральные условные пищевые рефлексy, имеющиеся у не охотящихся молодых и длинношерстных кошек. Это позволило ему связать особенности условных слюнных регуляций с особенностями способа добывания пищи (охоты). Здесь он, по-видимому, впервые ярко продемонстрировал свои возможности как экспериментатора, выполнив на мелких животных (кошках, кроликах, морских свинках, крысах и др.) сложные хирургические операции по наложению слюнной фистулы.

С 1955 года путь А.М. Уголева в науке продолжился в Москве, в Институте нормальной и патологической физиологии АМН СССР. Развивая классические представления И.П. Павлова и его школы, он разработал ряд новых оперативных вмешательств и обнаружил тонкие ферментные адаптации слюнных, желудочных и поджелудочной желез к качеству пищи. Примерно в то же время

---

\*Девиз романа – слова «Бороться и искать, найти и не сдаваться» – заключительная строка из стихотворения лорда Теннисона «Улисс» (в оригинале: To strive, to seek, to find, and not to yield).

совместно с В.Н. Черниговским и В.Г. Кассилем он проводил исследования регуляции пищевого поведения животных, в частности влияния на них интероцептивной сигнализации. Несколько лет спустя на основании этих работ А.М. Уголев выдвинул метаболическую теорию регулирования аппетита, которая впоследствии получила подтверждение.

В 1958 году А.М. Уголев защитил докторскую диссертацию «Приспособление пищеварительных желез к качеству пищи». По-видимому, в этот период определились два основных направления его научных исследований в последующие десятилетия – физиология пищеварения и эволюционная физиология, что нашло отражение уже в первой его монографии «Пищеварение и его приспособительная эволюция» [7].

В конце 1950-х годов А.М. Уголев сделал выдающееся открытие, коренным образом изменившее прежние представления о протекании пищеварительных процессов. Это – открытие мембранного (пристеночного) пищеварения, неизвестного ранее жизненно важного механизма ассимиляции пищи, которое реализуется на границе внеклеточной и внутриклеточной сред ферментами, синтезируемыми кишечными клетками, а также ферментами, адсорбированными из полости тонкой кишки (преимущественно панкреатическими). Оно способствовало пересмотру прежних представлений о протекании пищеварительных процессов: вместо общепринятой классической двухзвенной схемы функционирования пищеварительной системы (полостное пищеварение – всасывание) появилась трехзвенная (полостное пищеварение – мембранное пищеварение – всасывание). Первые публикации об открытии, появившиеся в 1960 году в журналах «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» [5] и «Nature» [6], сразу вызвали живой интерес как у отечественных, так и у зарубежных ученых.

Вероятно, нет необходимости в данной статье подробно излагать суть открытия и его значение для мировой науки. За истекшие полвека оно получило мировое признание и при жизни А.М. Уголева трижды номинировалось на Нобелевскую премию. Вместе с тем и сама история этого открытия [1–3] заслуживает особого внимания и весьма поучительна, особенно для молодого поколения ученых.

С 1960 года научная деятельность А.М. Уголева была неразрывно связана с Институтом физиологии им. И.П. Павлова РАН. В 1963 году он стал заведующим Лабораторией физиологии питания, бессменным руководителем которой он оставался до конца своей жизни.

В написанном в то время отзыве [4] академик В.Н. Черниговский, упоминая самые первые исследования молодого ученого, отмечал: «...эти работы свидетельствуют о ярком методическом мастерстве А.М. Уголева и его изощренной технике физиологического эксперимента. Какого бы направления в исследовании ни касался А.М. Уголев, этому всегда сопутствовала (или предшествовала) разработка новых, оригинальных методик, из коих многие, особенно связанные с операциями на пищеварительном тракте, отличаются исключительным мастерством, оригинальностью замысла и виртуозностью выполнения».

И далее: «...бесспорно, наиболее значительными и важными в характеристике научного творчества А.М. Уголева являются его работы по физиологии пищеварения.

Значимость их тем более существенна, что в этой области до А.М. Уголева работали столь крупные исследователи, как И.П. Павлов, К.М. Быков, И.П. Разенков и многие другие. Для стороннего наблюдателя представлялось, что в этой, столь хорошо разведанной и изведанной области физиологии уже невозможно прибавить что-либо принципиально новое. Тем не менее, благодаря настойчивой работе в этом направлении, отраженной еще в его кандидатской диссертации, А.М. Уголев сумел найти свои пути и сделать важные открытия». «...Я убежден, что через 5–10 лет в советской физиологии возникнет новая физиологическая школа, которую с полным правом можно будет назвать школой Уголева». Эти слова академика В.Н. Черниговского стали пророческими.

В ходе дальнейших многолетних исследований, проведенных как в Лаборатории физиологии питания под руководством А.М. Уголева, так и его учениками и последователями, изучалась организация мембранного пищеварения, его пространственная топография вдоль тонкой кишки и в системе крипта–ворсинка, организация и регуляция полисубстратных процессов в тонкой кишке, механизмы развития некоторых видов патологии желудочно-кишечного тракта, связанных с нарушением мембранного пищеварения.

За создание современной теории пищеварения и питания А.М. Уголеву были присуждены премии имени И.П. Павлова (1963) и имени И.М. Сеченова (1986) АН СССР. В 1984 году он был избран действительным членом Академии наук СССР.

При исследовании особенностей мембранного пищеварения А.М. Уголев пришел к объяснению наблюдаемой в нормальных условиях высокой скорости ферментативного расщепления пищевых веществ в тонкой кишке, а также тесной интеграции этого процесса с всасыванием образующихся продуктов, которая во многом определяет эффективность функционирования «пищеварительно-транспортного конвейера».

Решению этой проблемы способствовала разработанная А.М. Уголевым с участием Б.З. Зарипова уникальная методика перфузии изолированного участка тонкой кишки крыс различными субстратами в условиях хронического опыта *in vivo* [8].

Мастерство хирурга и изобретательность позволили А.М. Уголеву блестяще решить целый ряд сложных задач, связанных как с проведением операции, так и с обеспечением условий опыта, максимально близких к физиологическим. В отличие от широко используемой в мире методики перфузии участка кишки в остром опыте на анестезированном животном, впервые была реализована возможность исследовать гидролиз и всасывание пищевых веществ тонкой кишке в условиях, наиболее близких к физиологическим, причем многократно на одном и том же животном в течение нескольких недель. Данные, полученные в этих исследованиях, коренным образом изменили прежние представления о реальных масштабах мембранного гидролиза и всасывания пищевых веществ

в тонкой кишке в нормальных условиях, а также о механизмах транспорта образующихся продуктов через апикальную мембрану энтероцитов.

В последующие годы эта методика получила дальнейшее развитие и не только вошла в золотой фонд Лаборатории, но и получила мировую известность. Результаты хронических опытов и их анализ с применением математического моделирования и иммуноцитохимического исследования способствовали выявлению относительной роли различных механизмов транспорта глюкозы через апикальную мембрану энтероцита в естественных условиях.

Уже на начальном этапе исследования мембранного пищеварения большое внимание уделялось изучению его роли в онтогенезе. После кончины А.М. Уголева существенный вклад в дальнейшую разработку этой проблемы внесли его сотрудники Н.М. Тимофеева, Н.Н. Иезуитова, В.В. Егорова, А.А. Никитина. Получило развитие целое направление, касающееся проблемы раннего метаболического (пищевого) программирования ферментных систем пищеварительных и некоторых неп пищеварительных органов. Впервые было показано, что оно может играть важную роль в функционировании этих систем на протяжении всей жизни животного и даже жизни его последующих поколений.

Среди научных достижений А.М. Уголева несколько обособленно стоят работы, посвященные исследованию кишечной гормональной системы и, в частности, неп пищеварительных эффектов кишечных гормонов. Еще в начале 1950-х годов он впервые в мире осуществил удаление двенадцатиперстной кишки у кошек и собак и наблюдал эндокринное заболевание, названное им «синдромом дуоденальной недостаточности». Оно выражалось вначале в виде крайнего истощения организма, сменявшегося затем ожирением гипоталамического типа. Анализируя эти данные и многие другие наблюдения, А.М. Уголев пришел к выводу о том, что эндокринные клетки двенадцатиперстной кишки продуцируют гормоны, влияющие не только на деятельность пищеварительной системы, но и на функционирование многих других органов и систем.

Эволюционное направление было одним из основных на протяжении почти всей научной деятельности А.М. Уголева. Уже в своей первой монографии [7] он сформулировал новую теорию общего эволюционного происхождения внешней и внутренней секреции на базе морфостатической экскреции.

В последующие годы в эволюционном аспекте изучались основные характеристики мембранного пищеварения. В исследованиях использовался чрезвычайно широкий спектр экспериментальных объектов: млекопитающие, птицы, рыбы, беспозвоночные. Было продемонстрировано, что механизм мембранного пищеварения относится к одному из основных типов пищеварения во всем животном мире.

Опубликованная в 1985 году монография «Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма» [9] явилась наиболее капитальным трудом А.М. Уголева, обобщившим его многолетние труды в этой области. Изложенные в ней принципы эволюции функций

имеют общебиологическое значение. Им была сформулирована концепция универсальных функциональных блоков, согласно которой различные функции клеток и органов реализуются путем набора стандартных функциональных блоков – молекул и надмолекулярных структур, выполняющих элементарные функции. Начиная с определенного момента, эволюция представляет собой процесс поиска новых сочетаний сформировавшихся ранее универсальных функциональных блоков, которые сами в ходе эволюции не претерпевают существенных изменений. Эти универсальные функциональные блоки, распределяясь в разных количествах и в разных отделах клеток и органов, обеспечивают их специализацию.

Существование блоковой структуры рассматривается как один из фундаментальных принципов организации биологических систем. На основе концепции универсальных функциональных блоков находят объяснение побочные эффекты лекарственных веществ и значительные трудности в создании таких препаратов, которые могли бы действовать избирательно на сорняки, на насекомых-паразитов и вредителей сельскохозяйственных растений, не оказывая токсического влияния на человека. Заслуги А.М. Уголева в области эволюционной физиологии в 1990 году были отмечены Золотой медалью имени И.И. Мечникова АН СССР.

Рассматривая процессы пищеварения у организмов, стоящих на разных уровнях эволюционной лестницы, А.М. Уголев пришел к выводу о том, что механизмы ассимиляции пищи практически универсальны. Проблемы и закономерности усвоения пищевых веществ на всех иерархических уровнях организации биологических систем: клетка – орган – организм – экосистема – биосфера были рассмотрены с позиции сформулированной им единой междисциплинарной науки – трофологии. Она включает в себя целый комплекс наук: клеточную и тканевую трофику, гастроэнтерологию, науку о питании, иммунологию, экологию, ряд технологических наук, а также определенные проблемы сельского хозяйства и такие пограничные проблемы как, например, физиология аппетита и функции депо, трофические функции нервной системы и т.д.

В последующие годы основные положения трофологии получили дальнейшее развитие, как в нашей стране, так и за ее пределами.

В рамках трофологии А.М. Уголев разработал основные постулаты созданной им теории адекватного питания [10]. Она включает как составную часть широко распространенную теорию сбалансированного питания, но одновременно учитывает сложившиеся в ходе эволюции особенности функционирования пищеварительной системы. В частности, при адекватном питании обеспечивается сохранение нормальной микрофлоры кишечника, которая играет важную роль не только в эффективности процессов пищеварения и всасывания, но и положительно влияет на состояние других систем организма. Именно теория адекватного питания служит теоретической основой широкого применения в последнее время в медицине и здравоохранении пробиотиков и пребиотиков.

Примером практического применения результатов, казалось бы, чисто теоретических исследований является работа А.М. Уголева в Институте медико-биологических проблем в качестве ведущего консультанта в разработке рекомендаций по питанию космонавтов. Его вклад в биологическое обеспечение космических полетов был отмечен в 1981 году дипломом им. Ю.А. Гагарина. В 1990 году он был избран членом Международной академии астронавтики, в 1991 году принял участие в проходившем в США международном совещании по медико-биологическому обеспечению пилотируемых полетов на Марс.

Фундаментальные работы А.М. Уголева в области пищеварения явились основой для проведения многочисленных исследований прикладного характера. Под его руководством и при участии был разработан и внедрен в практику ряд новых методов и диагностических приемов, получивших дальнейшее развитие.

В 1968 году А.М. Уголев основал и в течение более чем двух десятков лет бессменно руководил знаменитой академической школой-семинаром «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», ныне носящей его имя. Подготовив 60 кандидатов и 40 докторов наук, он фактически был неформальным научным руководителем и консультантом сотен сотрудников и многих лабораторий как в России, так и за ее пределами.

А.М. Уголев оставил большое творческое наследие. Им опубликовано около 300 научных работ, включая капитальные обзоры, многие из которых были изданы за рубежом, а также 15 монографий, две из которых изданы на английском языке. Он был удостоен правительственных наград и многих престижных научных званий: почетный член Британского общества гастроэнтерологов, член Чехословацкого общества им. Пуркинью и Венгерского гастроэнтерологического общества. Среди его наград медаль имени Ю.А. Гагарина и медаль Гиппократа.

Академик Александр Михайлович Уголев был настоящим российским ученым, патриотом, достойным продолжателем идей и традиций И.М. Сеченова, И.П. Павлова, И.И. Мечникова.

#### *Литература:*

[1] Иезуитова Н.Н., Ярошевский М.Г. (N. Iezuitova, M. Yaroshevsky) Discovery of Membrane Digestion and Its Development. In: Membrane Digestion. New Facts and Concepts», ed. by A.M. Ugolev. Mir Publishers. Moscow . 1989, p. 11–38.

[2] Константинова И.Г. Секреты “живой лаборатории” // На пороге XXI века. Интервью с ленинградскими академиками. С. 183–202. Л. 1986.

[3] Поздрачев А.Д. Он с детства не любил овал, он с детства угол рисовал // Вестник РАН. 2008. Т. 78. № 9. С. 820–829.

[4] Санкт-Петербургский филиал Архива РАН. Фонд № 1118. Уголев Александр Михайлович (1926–1991), физиолог, академик АН СССР. Предисловие. Л. 5.

[5] О существовании пристеночного (контактного) пищеварения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1960. Т. 49, № 1. С. 12–17.

[6] Ugolev A.M. Influence of the surface of the small intestine on enzymatic hydrolysis of starch by enzymes // Nature. 1960. Vol. 188. N 4750. P. 588–589.

[7] Уголев А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция. М.: Высш. школа, 1961. 306 с.

[8] Уголев А.М., Зарипов Б.З. Методические приемы для изучения мембранного пищеварения и всасывания в тонкой кишке в условиях хронического эксперимента на крысах и некоторых других животных // Физиол. журн. СССР. 1979. Т. 65. № 12. С. 1849–1853.

[9] Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принцип эволюции функций / отв. ред. Н.Н. Иезуитова. Л.: Наука, 1985. 543 с.

[10] Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. СПб.: Наука, 1991. 270 с.

### **История создания Академической школы-семинара им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения»\***

В 1998 году исполнится 30 лет со дня основания той, далекой уже, первой Школы. Из числа ее первых организаторов «одних уж нет, а те далече». Нет А.М. Уголева, Ю.М. Гальперина, К.С. Симоняна, П.Г. Богача, К.В. Смирнова, Я.П. Склярова, Е.Ф. Ларина. Многие другие члены совета школы оказались за рубежом, в частности в странах СНГ, – В.П. Кулик, С.Д. Гройсман, А.Ф. Косенко, Е.Н. Панасюк, К.А. Зуфаров, К.Р. Рахимов, Н.А. Скуя, Е.Ю. Линар.

Время постепенно стирает в памяти события, поскольку никакой специальной летописи не велось, материалы до сегодняшнего дня не публиковались, а «архивные» документы, если таковыми считать программы и приглашительные билеты, не сохранились. Поэтому представляется оправданной попытка хотя бы по памяти восстановить некоторые эпизоды из жизни трех первых школ. Именно в периоды их работы уточнялся Устав школы, шло становление и упрочение организационных, научных и этических ее основ.

Идея создания школы «носила в воздухе» давно. Общность специалистов данного профиля в основном уже сложилась к началу 1960-х годов благодаря регулярным всесоюзным научным конференциям, проводившимся в Ленинграде под эгидой академика К.М. Быкова, в Москве по инициативе профессора С.И. Филиппович – директором Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР В.Н. Черниговским – памяти И.П. Разенкова, а также в Тарту, Львове, Одессе, Иванове, Киеве, Томске (профессорами, заведующими кафедрами или лабораториями) Э.Э. Мартинсоном, И.Т. Курциным, Я.П. Скляровым, Р.О. Файтельбергом, С.С. Полтыревым, П.Г. Богачем,

\* Воспоминания члена Совета Школы, профессора Н.Н. Лебедева и секретаря Совета Школы, кандидата медицинских наук И.Д. Максимовой (1997 год).

Е.Ф. Лариным. Разрешение на проведение давало Отделение физиологии АН СССР по предложению Научного совета по физиологии, возглавлявшегося К.М. Быковым.

Необходимость придать импульс дальнейшему развитию исследований в этой области физиологии, повысить их общий, особенно методический, уровень диктовалась все еще отражавшимися на них последствиями пресловутой борьбы с космополитизмом и так называемой «павловской» сессии.

В силу этих обстоятельств отечественные исследования оказались оторванными от мировой науки, а бурное развитие зарубежных исследований биохимических и гормональных механизмов регуляции на клеточном и субклеточном уровнях оказались недооцененными в отечественной физиологии и патологии пищеварения.

В середине 1950-х годов в эту область физиологии в порядке выполнения социального заказа вторглись проблемы лучевой патологии (И.Т. Курцин, М.Ф. Нестерин и др.). На одной из очередных конференций был сформирован оргкомитет школы. Обсуждались первоочередные оргвопросы, в том числе и о возможности издания специализированного журнала. Усилиями А.М. Уголева при активной поддержке В.Н.Черниговского, в то время – директора Института физиологии им. И.П. Павлова АН СССР и председателя Научного совета по физиологии, удалось получить разрешение Отделения физиологии Академии наук СССР на проведение такой школы по аналогии с уже существовавшими школами по физике, биологии и т.п.

Благодаря большой подготовительной работе, особенно ленинградских и московских физиологов и клиницистов (А.М. Уголев, П.К. Климов, В.П. Кулик, К.С. Симонян), эту идею удалось воплотить в жизнь в виде I сессии школы. Основную техническую работу выполнили сотрудники ленинградских физиологических лабораторий.

Школа планировалась как всесоюзная. Предложений о месте ее проведения было много. Из них только одно удовлетворило требованию о равной доступности Школы для разных регионов страны. Это было предложение заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Калининского государственного медицинского института профессора И.Б. Шулуто о проведении школы в Калининне (ныне Тверь). Там и собрались в конце марта 1968 года первые ее участники, предварительно получившие приглашительные билеты и программы.

Значки, символизирующие Школу, изготовили в Москве сотрудники Ю.М. Гальперина примитивным способом фотопечати. Их раздавали участникам при регистрации. В Школу прибыло не более 100 человек. Всех разместили в только что открывшемся в прекрасном сосновом бору, на трассе Москва–Ленинград, мотеле «Тверь», очевидно, тогда еще недостаточно популярном у автотуристов. В работе Школы участвовали также и местные медицинские работники. Это стало одной из добрых традиций последующих школ.

Для пленарных заседаний был предоставлен вместительный зал горисполкома, в то время как специальные занятия проводились в фойе мотеля. С утра к мотелю для участников подавали автобусы. Вечером все возвращались снова

в мотель. Можно было пользоваться и городским транспортом. Однако свободного времени оставалось очень мало. «Неформально» общались вечером после занятий.

Один единственный выходной нельзя было не использовать для знакомства с городом, набережной Волги, памятником Афанасию Никитину, суперсовременным полиграфическим комбинатом.

Не имея на руках программы, трудно припомнить все интересные лекции. Однако запомнились цикл занятий по современным статистическим методам обработки материалов, лекция И.Д. Кирпатовского и В.П. Кулик об экспериментальных аутотрансплантациях тонкой кишки.

По доходчивости, простоте формы и глубине содержания заметно выделялся цикл лекций Н.Н. Никольского о механизмах мембранного транспорта. Об огромном интересе к этому циклу свидетельствовало множество вопросов после каждой лекции. Н.Н. Никольский добросовестно отвечал на них, тяжело вздыхая в микрофон. Кроша мел, он пояснял сказанное рисунками на доске. Насколько могу припомнить, специальной лекции по пристеночному пищеварению не было. Но к этим вопросам возвращались часто по другим поводам.

В дискуссиях сразу обратили на себя внимание Ю.М. Гальперин, по его собственному выражению, умело «запускавший ежа под шкуру» своим оппонентам, активные полемисты П.К. Климов, В.П. Кулик, Е.Ф. Ларин и другие. Изящным остроумием в дискуссиях отличался Л.Д. Линденбратен.

А.М. Уголев тоже довольно часто включался в общие дискуссии. Он строго придерживался правила: не злоупотреблять трибуной Школы для популяризации собственных данных. Этого же требовал он и от других членов Совета Школы и лекторов. В этом, собственно, и заключалась разница между Школой и обычной рабочей конференцией. В лекции следовало анализировать современное состояние проблемы по данным мировой литературы, обсуждать спорные вопросы и перспективы развития исследований, включая в общий контекст собственные данные лишь как частные примеры.

Это правило твердо вошло в Устав Школы, и его старались неукоснительно соблюдать, хотя это и не всем удавалось. Важное значение для обеспечения высокого научного уровня школы имел подбор лекторов. Наряду с эрудицией от лектора требовалось еще и умение доходчиво излагать материал. Лучше всего это удавалось вузовским работникам. Оправдала себя группировка проблемной тематики по циклам лекций.

После нескольких лекций иногда на двух–трех занятиях шла общая дискуссия, на которой решающую роль играл председатель, формулировавший вопросы для обсуждения и дававший «затравку». В качестве председателей по частным занятиям формально включались члены Совета, по 2–3 специалиста в данной области, чтобы дать возможность получить разрешение на командировку. Для этого приходилось преодолевать много бюрократических препон, чтобы получить разрешение на командировку у ведомства, в ведении которого находилась работа желающего стать участником Школы. И все же часть «школьников» приезжала на свой страх и риск.

На товарищеском ужине участников 1-й школы выявилось множество разносторонних талантов. Прекрасным, доброжелательным и обаятельным тамадой оказался профессор Г.Ф. Коротько, конференсье и заводилами – Т.И. Кипиани и Л.Ф. Трохимчук. Нашлись и собственные музыканты, которые на имеющихся в мотеле инструментах «обеспечивали ужин музыкой» (Одна из ближайших сотрудниц А.М. Уголева Наталья Николаевна Иезуитова подолгу играла на рояле, по ее словам, завидуя школьникам, которые сидели за праздничным столом и вели непринужденные беседы).

Душой общества был А.М. Уголев, остроумный и галантный, он легко переходил от светской беседы к обсуждению научной тематики, подкупая всех глубиной своей эрудиции и уважительным отношением к собеседнику. Благодаря этим качествам, а вовсе не креслу председателя Совета, Александр Михайлович стал, по общему признанию, неформальным лидером сообщества гастроэнтерологов.

Достаточно полно использовались возможности, предоставленные школой, для неформального общения. Далеко за полночь в некоторых номерах мотеля затягивались дружеские беседы с застольем или без оно, во время которых договаривались о совместных исследованиях. Многие из таких соглашений впоследствии были успешно реализованы, дав ценные результаты, например, между Ю.М. Гальпериным, В.П. Куликом и другими участниками бесед.

В период работы школы, с 25 марта по 5 апреля 1968 года, весна все стремительнее вступала в свои права. В сосновом бору начали цвести подснежники, на Волге начался ледоход, и весь город затянуло сырой мглой. Огромные массы движущегося и скрежещущего льда представляли впечатляющее зрелище.

В целом Школа удалась. Участников сблизил ответственность за успех общего дела. Благодаря демонстрациям новых методов исследований наметились основные направления и перспективы развития физиологии и патологии пищеварения и ряд частных их разделов.

Участники Школы заполнили анкеты, положившие начало картотеке. На отдельных листах были собраны заявки-пожелания участников для включения их в проекты программ следующих школ. В заявках предлагалось указывать фамилию конкретного лектора по данной проблеме и его «координаты». В Совет поступило предложение перенести сроки работы Школы на время зимних студенческих каникул, более удобное для вузовских работников. С учетом этого Совету и Оргбюро предстояло провести следующую Школу.

По-видимому, опять не без участия И.Б. Шулушко местом ее проведения был выбран дом отдыха «Конаково» на полпути от Ленинграда до Москвы. Участникам предлагали приобрести путевки на две недели, оплатив, таким образом, гарантированное питание и проживание. За ту же плату в распоряжение Школы поступал кинозал, в котором можно было проводить занятия. Поскольку эти условия выгодно отличались от условий 1-й Школы (дорогое и беспорядочное питание в мотеле, проживание в отрыве от места заседаний), расходы на пребывание в данной Школе оказались дешевле. Имелись хорошие возможности для активного отдыха.

В приглашениях Совет рекомендовал их использовать, и в очереди на регистрацию оказалось немало участников в спортивной форме с лыжами (Н.М. Баклыкова, Л.В. Итина, Н.Н. Лебедев и др.).

Дом отдыха располагался на берегу Волги неподалеку от Конаковской ГРЭС в старых зданиях бывшего имения князей Гагариных и недавно построенном корпусе. В новом здании жило руководство, там же размещались приезжие лекторы («корифейник»), а в старых зданиях – остальные участники («муравейник»). В старом здании были многоместные номера без горячей воды, а удобства – по типу коммунальной квартиры.

Мне довелось попасть в один из таких номеров в очень милую компанию: профессор-биохимик Ю.Ф. Удалов, ассистенты С.А. Бугров и В.Е. Поткин и еще, кажется, два «школьника» из Киргизии или Казахстана, которые большую часть времени проводили в Москве. Появляясь изредка, они устраивали отменное угощение для обитателей номера, после которого на следующий день все отправлялись на занятия, выспавшись, по образному выражению Ю.Ф. Удалова, лишь «вчерне». Лыжи можно было брать напрокат. Стояли сильные морозы. В первый же свободный день отправились к берегу Волги. При спуске с береговых гор Ю.Ф. Удалов начал делать первые успехи.

Однако, когда спуск заканчивался неудачно, местные ребята подтрунивали над ним, а он со свойственным ему остроумием отшучивался: «Я еще только во втором классе». Компания любителей лыж находила время вечерами, после занятий, для прогулок по парку дома отдыха. После таких пробежек по освещенному лунным светом парку, остановившись и отдышавшись, Л.В. Итина читала стихи.

С питанием не было проблем. Сотрудники пищеблока прониклись особой симпатией к А.М. Уголеву. Прекрасное трехразовое питание дважды или трижды дополнялось товарищескими ужинами, на которых работники столовой блистали кулинарным искусством, а «школьники» резвились, как могли. Единственное неудобство заключалось в отсутствии в «муравейнике» горячей воды. Поэтому умывались ледяной водой, в том числе и после лыжных прогулок. В конце концов, особенно благодаря «прессингу» женщин, были введены помывочные дни в настоящей русской бане при доме отдыха.

Стоит вспомнить одну немаловажную деталь конаковского быта: еще в очереди на регистрацию кто-то из ленинградцев громко чихал. Через несколько дней большую и притом лучшую часть обитателей «корифейника» сразила эпидемия гриппа. Ежедневно оглашались бюллетени о состоянии их здоровья, вносились изменения в расписание занятий. Грипп как-то стороной обошел «муравейник», что, возможно, было связано с более суровыми условиями обитания в нем. Так или иначе, но программа школы выполнялась.

Следует отметить лекции Ф.И. Комарова – о фармакологии в гастроэнтерологии, И.Б. Куваевой – о микрофлоре толстой кишки и ее роли в обмене иммуноглобулинов, П.Г. Богача – о мембранных электрофизиологических механизмах моторики, дискуссию о компенсаторных реакциях и механизмах

перестройки деятельности желудочно-кишечного тракта после оперативного удаления его частей (по материалам лаборатории С.И.Филиппович).

Активно обсуждали и участвовали в дискуссиях А.М. Уголев, Г.Ф. Коротко, В.Д.Суходоло, Я.П. Склярков и многие другие. В соответствии с заведенным порядком каждый выступавший должен был представиться. Наиболее дисциплинированным оказался физиолог старшего поколения, работавший в 1930-е годы еще с И.П. Разенковым, заведующий кафедрой физиологии Львовского государственного мединститута. Каждый раз он представлялся коротко и четко: «Склярков. Львов».

3-я школа (20 февраля – 2 марта 1970 года) положила начало самому длительному и плодотворному калужскому периоду работы школы. Об этой первой калужской школе следует рассказать подробнее. В Калуге и области имелись научные центры не только общесоюзного, но и мирового масштаба – НИИ физиологии и биохимии питания сельскохозяйственных животных ВАСХНИЛ им. В.И. Ленина (г. Боровск), Институт медицинской радиологии, крупные физические институты в Обнинске.

Первый секретарь Калужского обкома КПСС и многие другие работники его аппарата были в хороших отношениях с директором НИИ ФиБП сельскохозяйственных животных, видным физиологом, чему, возможно способствовали экологически чистые высококачественные продукты животноводства, производившиеся в этом институте. Он и посоветовал А.М. Уголеву подыскать пристанище для школы в Калуге. В Обком обратились сразу из двух академий – АН СССР и ВАСХНИЛ. Когда было получено согласие, дальше по принципу домино все остальные ветви власти оказывали всяческое содействие работе Школы.

Надо отдать должное местным властям – к Школе в Калуге отнеслись очень доброжелательно, хотя у всех были свои планы, в которые нам приходилось неволью «вклиниваться».

Проживать участникам разрешили в единственной в городе гостинице «Калуга». Зима выдалась морозная и многоснежная. Расчищались в основном центральные улицы. Городской транспорт работал плохо, а окраины города вообще утопали в снегу. Заниматься же приходилось в самых разных, иногда удаленных от гостиницы, районах.

Добирались большей частью пешком, но это было хорошо, когда занятия проходили в помещении детского театра или в Доме культуры железнодорожников. Клуб Калужского электромеханического завода находился далеко, и чтобы попасть в его огромное помещение, напоминавшее холодный сарай (занимались, не раздеваясь), приходилось преодолевать по заснеженным улочкам дорогу методом «фристайла». Впрочем, таких оптимистов, как А.Р. Златкина, эти утренние кувыркания вполне устраивали в качестве зарядки.

Как бы то ни было, все «школьники» регулярно собирались на занятия, проводившиеся строго по программе. Даже очень крутые ступеньки из зала на трибуну в детском театре, которые не без труда преодолевала А.В. Рикль, не препятствовали дискуссиям, в которых активно участвовали томские

(В.Д. Суходоло, Е.Ф. Ларин), ташкентские (К.А. Зуфаров, Т.К. Гулямов) и другие участники школы. Если не ошибаюсь, в этой школе были представлены безупречный академичный обзор современных представлений о биохимии пептидных гормонов (Л.Я. Тяхепылд), блестящие лекции Л.Д. Линденбратена (о рентгенологических методах исследований в гастроэнтерологии, и не только) и Н.Ш. Амирова.

Учитывая роль НИИ ФиБП сельскохозяйственных животных в организации данной Школы, были представлены лекции сотрудников этого института, в частности в виде цикла из двух или трех лекций о механизмах гипоталамической регуляции пищевого поведения у овец с вживленными электродами. Цикл оказался очень интересным. Во всех последующих Школах циклы лекций по проблемам физиологии и биохимии питания сельскохозяйственных животных обычно включались в программу. Кроме действительно программных лекций, таких, например, как особенности всасывания в желудочно-кишечном тракте сельскохозяйственных животных, гомеостазирования у них энтеральной среды, проводились и семинары с практическими работниками животноводства. Эти циклы организовывал профессор А.А. Алиев.

Несколько позже в программах Школы появились клинические циклы. Они начинались после окончания физиологической части, после объявления председателем о закрытии школы. Это важно по чисто тактическим соображениям, так как школа разрешалась только на определенный срок. Эти циклы, напоминавшие по структуре обычные конференции, готовили М.А. Виноградова и А.Л. Гребенев.

В целом Школа органично «вписалась» в научную общественность Калуги. Хотелось бы еще раз вспомнить добрым словом все инстанции бывших областных и городских властей – от Обкома КПСС до горздрава, – благодаря вниманию и помощи которых обеспечивалась преемственность всех калужских школ.

С питанием во время первых калужских школ проблем не возникало. В отличие от Москвы, на прилавках магазинов, кафе и в буфетах свободно продавались сыры, мясные и молочные продукты, и некоторые участники Школы, уезжая, запасались ими, увозя с собой эти «деликатесы». Хороший выбор продуктов был и в буфетах в местах проведения занятий.

Так, например, в буфете Дома культуры железнодорожников уже к началу перерыва кипел огромный самовар, и многое можно было выбрать, чтобы перекусить. Вспоминаются разговоры у самовара. И.Б. Куваева, приглашая А.М. Уголева выпить чай, расхваливает его достоинства: «Чай крепкий, горячий и сладкий, как поцелуй женщины». На что А.М. Уголев в таком же тоне отказывается: «Предпочитаю чай, как поцелуй девушки, – слабый, кислый и холодный».

Вскоре вошла в строй гостиница «Звездная» при Музее космонавтики. Когда Калуга стала побратимом немецкого города Зуль, гостиница была переименована в честь этого города. В кинозале гостиницы проходили занятия всех последующих калужских школ. Обычно на период проведения Школы гости-



ница освобождалась от экскурсантов и передавалась в распоряжение Школы. Все вопросы, связанные с выездом на место, решали члены московского оргбюро (К.В. Смирнов, А.А. Алиев, Н.Н. Лебедев), имея полномочия от Совета школы.

К сожалению, аппетиты администрации гостиницы с каждым нашим приездом возрастали, особенно дорожала аренда зала. Пришлось участникам школы вносить денежные взносы. Получение почтовых переводов от 3 до 10 рублей требовало огромного времени от технических секретарей оргбюро Т.В. Волковой и М.С. Марцевич, сотрудниц Института нормальной и патологической физиологии. Желających участвовать в работе школ становилось все больше, что свидетельствовало о растущей ее популярности. Количество заявок достигало трехсот и более. На всякий случай бронировали номера в гостинице «Калуга», «уплотнялась» и гостиница «Зуль».

В калужских школах продолжилась и еще более окрепла традиционная связь врачей – участников школы с местными медиками. Кроме занятий в школе, высококвалифицированные специалисты консультировали больных в городских больницах, часто читали там лекции в помощь врачам. В конце концов школа по праву получила наименование калужской. В 1989 году калужский период закончился 11-й Школой.

С мемориальной Школы памяти А.М. Уголева начался следующий этап истории Школы – пушинский. Критическим периодом жизни Школы явилось начало 1990-х годов, после кончины А.М. Уголева, распада СССР на отдельные государства, преобразования академических структур и других пертурбаций. Казалось, под угрозой находится само существование Школы.

Однако этого не случилось благодаря старейшему соратнику А.М. Уголева по школе, крупнейшему физиологу России П.К. Климову, а также прекрасным организаторским и человеческим качествам академика К.В. Смирнова, соавтора монографии А.М. Уголева «Космическая гастроэнтерология», и завуча школы И.А. Морозова.

Отдавая им должное, не забудем, что именно они сумели сплотить российские остатки когда-то большого интернационального совета, подыскать ей пристанище в Пущино и проводить очередные сессии Школы-семинара. Основные усилия ветеранов совета школы Г.Ф. Коротько, В.К. Мазо, Л.В. Поляковой, завуча А.Ф. Логинова, секретаря И.Д. Максимовой и обновленного оргкомитета в составе С.И. Рапопорта, З.А. Лемешко, М.Е. Семендяевой направлялись на то, чтобы при любых обстоятельствах сохранить Устав и традиции Школы-семинара.

Особенно необходимо отметить неопценимую помощь «школьника», директора Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, члена-корреспондента РАН Л.М. Чайлахяна, нашедшего возможность безвозмездно предоставить для работы Школы зал института в Пущино. Более удачного места для работы, чем комплекс академических биологических институтов в Пущино, трудно представить. Многим запомнилось выступление Левона Михайловича с чрезвычайно интересной лекцией о механизмах межклеточ-

ных взаимодействий, включенной в программу по многочисленным просьбам «школьников».

В «послеуголевский период» оказалось важным не потерять прежних участников Школы, привлечь в ее ряды творческих молодых ученых и практиков, организовать работу в новых экономических условиях страны при бедственном положении научных учреждений и вузов.

Совет XIV Школы и ее оргкомитет, ведущие клиницисты-гастроэнтерологи, оценив эти условия, увеличили долю участников семинара за счет клиницистов и связанных с ними представителей смежных дисциплин. Важным для выживания школы явилось привлечение к ее работе представителей фармацевтических заводов и фирм, заинтересованных в материальной поддержке академической Школы.

На этом этапе хорошей поддержкой явилось участие в работе Школы А.Л. Гребенева и В.Т. Ивашкина и чтение ими лекций, проведение под ее знаком двух международных семинаров, а также специальной мемориальной сессии, посвященной памяти организатора и бессменного директора школы А.М. Уголева.

К сожалению, по объективным причинам Школа лишилась некогда очень солидной секции продуктивных животных, существенно уменьшилось число физиологов, морфологов, биохимиков из НИИ, университетов и других вузов. Приходится констатировать и отсутствие в Школах коллег из бывших республик СССР. В XII и XIII Школах ошутимо убавилась молодежь, оказавшаяся в более тяжелом экономическом положении.

Однако прошедшая XIV сессия показала, что славные традиции Школы-семинара восстанавливаются: увеличилось число ее участников, среди «школьников» появилось много «первоклассников», в программе возросла доля лекций физиологов-специалистов по молекулярным механизмам управления функциями пищеварения (С.А. Поленов, А.Т. Марьянович, Д.А. Уголев). Нельзя не отметить и не дать высокую оценку мемориальной направленности ряда докладов, посвященных памяти И.П. Павлова, А.М. Уголева, В.Х. Василенко.

Высокий профессиональный уровень последней сессии Школы-семинара в апреле 1997 года, теплота и искренность встреч, искрометность шуток, отсутствие чинопочитания – от всего этого повеяло уже забытым ветерком тех первых незабываемых Школ-семинаров.

Применительно к школам, особенно таким, о которых идет речь в настоящих воспоминаниях, девиз «век живи, век учись» предполагает ее перманентное существование с повторами тематики на новых, более высоких уровнях развития науки. Достаточно напомнить, что лекции Н.Н. Никольского о механизмах всасывания и мембранного транспорта были прочитаны в калужской школе дважды с интервалом в несколько лет. Последние школы в Калуге начинались с очень интересных социологических лекций И.И. Леймана о науковедении, каждый раз содержавших новые материалы. Эта тематика, очевидно, не потеряла своей актуальности и в настоящее время, когда медицинские (и не только) академии растут, как грибы после дождя.

В этом смысле и другие проблемы, включавшиеся в программы калужских школ, могут учитываться в пушинских школах, разумеется, на новом современном уровне. При этом имеются в виду методические вопросы (компьютерная техника), проблемы иммунологии, взаимоотношения внутри очень разросшихся групп пептидных гормонов и биологически активных веществ, наконец, целесообразно подробно проанализировать в специальном цикле памяти Ю.М.Гальперина теоретические и практические аспекты крупнейшего открытия последних лет – гетерофазного пищеварения.

Есть и ряд других проблем, однако в центре внимания Школы следует постоянно иметь в виду проблемы физиологии пищеварительной системы здорового человека, для чего, в свою очередь, предстоит рассмотреть методические, этические и материальные вопросы.

Очень важным условием устойчивого функционирования Школы как общественной организации является коллегиальное принятие решений командой единомышленников – Советом Школы, высокая ответственность каждого из них за порученный участок работы, доверительные, доброжелательные взаимоотношения, поиск и привлечение крупных специалистов, талантливых лекторов, работающих на переднем крае науки. При этих условиях можно надеяться на длительную творческую и яркую жизнь Школы-семинара имени А.М. Уголева.

#### Лекция на XIV сессии Школы-семинара

#### «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения»

*(Пушино-на-Оке, 14–17 мая 2001 года)*

Г. Ф. Коротко

*Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии  
(Краснодар)*

Поручение Совета Академической Школы выступить с мемориальным докладом, посвященным 75-летию со дня рождения Александра мне как старейшему (с первой сессии этой Школы) «школьнику», знавшему его более 30 лет и работавшему с ним бок-о-бок, даже разделенному тысячами километров, я воспринял как великую честь и доверие. Все эти годы я испытывал уважение и любовь к великому (это действительно так!) ученому, всесторонне и глубоко образованному генератору оригинальных и плодотворных идей, их реализатору в повседневной напряженной работе, учителю и воспитателю многих физиологов, биохимиков и клиницистов, организатору науки в нашей стране.

Перед Александром Михайловичем я, даже став руководителем большого коллектива кафедр и лабораторий, испытывал трепет «троечника» перед «от-

личником», а затем – и учителем, идеи которого требовали их штудирования для проникновения в их суть и перспективность. И это несмотря на дружбу, которая нас связывала многие годы, что подчеркивал Александр Михайлович, а я остаюсь гордым и польщенным этим его заверением.

Александр Михайлович Уголев оставил обширное научное наследие в виде монографий и еще более многочисленных статей в солидных журналах.

Список монографий, подготовленный для этой публикации многолетним сотрудником Александра Михайловича В. А. Цветковой.

- Уголев А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция. М.: Высшая школа, 1961. 306 с.
- Уголев А.М. Пристеночное (контактное) пищеварение. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1963. 170 с.
- Уголев А.М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л.: Наука, 1967. 230 с.
- Ugolev A.M. Physiology and pathology of membrane (contact) digestion. New York: Plenum Press, 1968. 226 с.
- Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Масевич Ц.Г., Надилова Т.Я., Тимофеева Н.М. Исследование пищеварительного аппарата у человека. Обзор современных методов. Л.: Наука, 1969. 216 с.
- Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы, организация и регуляция. Л.: Наука, 1972. 358 с.
- Уголев А.М. Энтеринавая (кишечная гормональная) система. Л.: Наука, 1978. 358 с.
- Смирнов К.В., Уголев А.М. Космическая гастроэнтерология. М.: Наука, 1981. 278 с.
- Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985. 544 с.
- Мембранный гидролиз и транспорт: Новые данные и гипотезы. Под ред. А.М. Уголева. Л.: Наука, 1986. 240 с.
- Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987. 317 с.
- Ивашкин В.Т., Минасян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. Л.: Наука, 1990.-303 с.
- Адаптационно-компенсаторные процессы: На примере мембранного гидролиза и транспорта. Под ред. А.М. Уголева. Л.: Наука, 1991.
- Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. СПб.: Наука, 1991. 271 с.
- Уголев А.М., Кузьмина В.В. Пищеварительные процессы и адаптации у рыб. СПб.: Гидрометеиздат, 1993. 238 с.
- Уголев А.М., Радбиль О.С. Гормоны пищеварительной системы: Физиология, патология, теория функциональных блоков. М.: Наука, 1995. 238 с.

Перечень монографий характеризует широту научных интересов Александра Михайловича. Его яркая докторская диссертация, защищенная в 1958

году, была затем в трансформированной редакции опубликована в 1961 году и явилась нетрадиционным видением адаптивной эволюции пищеварения на основе глубоких общепрофизиологических знаний и новых методических подходов в исследовании пищеварительных функций, глубокой интерпретации добытых в искусственных и тонких экспериментах на животных с эволюционно различными типами пищеварения и питания. Уже в этой монографии были высказаны и приведены факты о пристеночном кишечном пищеварении, которому были посвящены многие последующие работы Александра Михайловича, его учеников и последователей. По этой проблематике опубликовано несколько монографий, утвердивших Александра Михайловича как автора открытия мирового значения, преобразившего представление о пищеварении как двухэтапном процессе в процесс трехэтапный, изменило стратегию и тактику диагностики и лечения в гастроэнтерологии, как новое учение включено в руководства по гастроэнтерологии во всем мире. Многим учение о пристеночном пищеварении представляется как основное научное достижение А.М. Уголева.

Весьма значителен научный вклад Александра Михайловича в представления об энтеринной системе организма, пищеварительных и непищеварительных функциях биологически активных веществ, продуцируемых энтероцитами, особенно дуоденальными, и о нейропептидах пищеварительного тракта. Этим двум проблемам, на уровне новых фактов и мировой литературы, посвящены последующие монографии и их главы, несколько конференций и тематических сборников. Выдающееся место в трудах Александра Михайловича заняла его монография «Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма» (Л.: Наука, 1985). Это, на мой взгляд, энциклопедия и настольная книга биологов и медиков многих специальностей. Изложенным в ней положениям суждено было стать предметом последующих монографий Александра Михайловича, его последователей и учеников, затем стать основой учения о трофологии как междисциплинарной науке, адекватном питании, функциональных блоках организма и его систем, общих принципах эволюции функций.

Многие стороны научного наследия Александра Михайловича были использованы в физиологии и клинике человека, зоотехнике, ветеринарии, рыбководстве. Важно еще раз подчеркнуть, что Александр Михайлович и его ученик К.В. Смирнов явились основателями космической гастроэнтерологии. Велико значение этого труда и в «земных условиях» в связи с трансформациями пищеварительных функций при гиподинамии, стрессах, перегрузках. Труды Александра Михайловича Уголева явились основой учения о питании человека и животных, составили основу глубоких представлений об адекватном питании, а затем и новой науки – трофологии, наполненной глубокими концептуальными представлениями о питании от уровня клетки до целостного организма, их сообщества на планетарном уровне. Особое развитие получило представление об эндоэкологии как неслучайном компоненте жизни и деятельности макроорганизма в норме и при патологии.

Меня в начале личного знакомства с Александром Михайловичем сблизило его представление о фито- и зоологической ферментативной активности пищеварительных секретов и в развитие этих данных в нашей лаборатории было в экспериментах установлено, что при хроническом воздействии на собак высокой внешней температуры и инсоляции снижается зоо- и повышается фитолитическая активность желудочного сока.

Мне представилась продуктивной предложенная А.М. Уголевым унитарная теория происхождения экзо- и эндосекретции желез, по которой их секреция возникла в ходе эволюции из неспецифической экскреции метаболитов из клеток. В составе метаболитов из клетки удаляются не только неспецифические, но и специфические для нее вещества – ферменты и гормоны, которые выделяются преимущественно эндо- или экзокринно, что становится доминирующим признаком данной клетки и может быть совмещено с иной доминирующей ее функцией.

Данная теория имеет морфофункциональные аргументы о нестройной поллярности транспорта из гландулоцитов секреторного продукта, совмещение в одном гландулоците экзо- и эндосекреторных функций путем выделения им в качестве экзосекрета ферментов, а эндосекрета – гормонов. В подтверждение своей теории А.М. Уголев называет наличие в составе секретов пищеварительных желез гастроинтестинальных гормонов, а в крови и моче – гидролитических ферментов этих желез. Эта часть научного наследия Александра Михайловича получила развитие в немногих научных лабораториях, но в нашей работе эндо- и экзосекретия ферментов пищеварительными железами является предметом экспериментальных и клинических исследований уже более двадцати лет.

Предложенная Александром Михайловичем экскреторная теория эволюционного происхождения эндо- и экзосекретции желез индуцировала основное направление наших работ по исследованию инкреции ферментов пищеварительными железами, ферментному гомеостазу гидролаз, их ренальному и экстраренальному выделению из организма. В последнем нас привлекло явление рекреции гидролитических ферментов пищеварительными и непищеварительными железами. Было установлено, например, что секреты данной железы имеют не только синтезированные ее гландулоцитами ферменты, но и таковые других желез, которые их инкретировали в лимфу и кровь. Так, общая амилолитическая активность слюны околоушных желез человека на 30–40% обеспечивается панкреатической альфа-амилазой, а в панкреатическом секрете человека слюнная альфа-амилаза составляет не более 10%. Установлено, что инкретированные пищеварительными железами ферменты многими свойствами и эффектами напоминают гормоны, в том числе модулируют пусковые и корригирующие влияния на железы.

Регуляторными эффектами обладают и экзосекретируемые в полость желудочно-кишечного тракта биологически активные вещества. А.М. Уголевым установлено, что выделяемые в состав химуса вещества тормозят пролифе-

рацию кишечной слизи. Регуляторными эффектами по принципу отрицательной обратной связи обладают практически все экзосекреты, а в их составе – ферменты. Они, находясь в дуоденальном химусе, через посредство регуляторных механизмов осуществляют корректирующее влияние на секрецию поджелудочной железы. В кишечном пищеварении генерализованное и селективное обратное торможение панкреатической секреции посредством ферментов имеет особый смысл и назначение, ибо оно происходит из состава химуса в зависимости от соотношения в нем пищевого субстрата и соответствующего фермента, и выступает в роли тормозного компонента обеспечения срочной адаптации ферментного спектра панкреатического секрета к составу и свойствам дуоденального химуса. Влияния ферментов химуса распространяются и на деятельность всего гастродуоденального комплекса. Механизм этих влияний во многом расшифрован и нашел применение в клинической гастроэнтерологии. Например, препараты панкреатических ферментов применяются не только с целью заместительной энзимотерапии, но для минимизации секреторной активности поджелудочной железы.

Продукты метаболизма обязательны для каждой и любой клетки, обязательно выводятся из них, поэтому потенциально каждая клетка может продуцировать экскреты, в состав которых входят физиологически активные вещества. Предложенная столетия назад Александром Михайловичем экскреторная гипотеза, затем теория и концепция по существу предвосхитила современные знания о том, что физиологически активные вещества типа теле- и паргормонов могут продуцировать клетки практически всех типов. Это выступает как трансформированный неспецифический экскреторный процесс и полифункциональность клеток. Примерами такой полифункциональности может быть выделение ряда гормонов лимфоцитами, мастоцитами, тромбоцитами: эндотелинов, *NO*, сосудистого натрийуретического пептида – эндотелиальными клетками, кардиомиоцитами – натрийуретического пептида, лептина – адипоцитами. Этот перечень может быть продолжен.

Это всего лишь один из примеров научного предвидения и прогнозирования одной из закономерностей всеобъемлющего принципа множественности, ярко представленного Александром Михайловичем в трудах его последних лет по проблеме современного функционализма. Нет сомнений, что определяющие время идеи А.М. Уголева будут продолжать питать научное творчество биологов и медиков нескольких поколений, а жизнь его всегда будет служить примером беззаветной преданности науке.

Особой, достойной включения в историю «большой науки», заслугой А.М. Уголева явилось создание Академической Школы «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». Он и его ближайшие соратники по воплощению этой идеи в жизнь – П.К. Климов, П.Г. Богач, Ю.М. Гальперин, а затем деятельные помощники в работе детища А.М. Уголева – Н.Н. Лебедев, К.В. Смирнов, А.А. Алиев, В.П. Кулик, И.А. Морозов, Г.Ф. Коротко и другие «регулярные школьники-функционеры», обеспечили длительную творческую жизнь одной из первых Школ подобного типа в системе

АН СССР, а затем РАН. Для этой Школы был характерен высокий научный уровень отобранных в программу лекций, их актуальность и современность. По выражению А.М. Уголева, учиться в данной Школе должно быть трудно всем, ибо подается новейшая информация с привлечением знаний не только смежных, но и внешне отдаленных от биологии и медицины наук – математики, химии, физики, техники, науковедения и других фундаментальных и прикладных наук. В коллективном, но управляемом А.М. Уголевым, подборе лекторов Школы учитывался уровень их вклада в науку, научный авторитет, лекторское мастерство. Трудно переоценить науковедческие лекции профессора И.И. Леймана в воспитании и формировании научных работников на основе понимания места науки в обществе, места и роли ученого в научном и вузовском коллективе, получении знаний о состоянии науки в различных странах, механизмах управления наукой, оптимизации этого процесса. Находилось в лекциях место и для «рутинных» вопросов – методологии исследования и математической обработке экспериментальной и клинической информации, научности, доказательности и показательности ее представления слушателям научных форумов и читателям научных изданий. Круг предлагаемых на сессиях Школы тем был столь широк, что послушать отдельные лекции приезжали из Москвы, Ленинграда и других близлежащих к Калуге городов многие «вольнотруженики», в субботние и воскресные дни число слушателей увеличивалось на 50–70 человек, арендованный в гостинице «Зуль» кинозал, рассчитанный на 250 мест, не вмещал всех желающих и многие слушали лекции по радио, находясь в вестибюле. Приезжавшие в Калугу на 1–2 дня жаждущие новых знаний не всегда молодые ученые, врачи и преподаватели из-за отсутствия в «Зуле» свободных мест располагались в других гостиницах или «сняли койки на ночь – дружину» в близлежащих домах калужан.

Трудно переоценить научную значимость «круглых столов» и заседаний проблемных подкомиссий в вечернее время. На этих собраниях заслушивались лекции и доклады по результатам работы научных коллективов страны, обзоры литературы по актуальной тематике, обсуждались итоги и планы научной работы, проходили регулярные «Встречи по интересам», находилось время и для учебно-методической работы (например, была критически обсуждена, написанная мною, глава «Пищеварение» для медвузовского учебника «Физиология человека» под редакцией Г.И. Косицкого, с заслушиванием двух рецензентов главы). Мнение таких заседаний доводилось до научно-методической комиссии, представлялось на заседании секции Всесоюзного съезда физиологов. Результаты таких полуофициальных, иногда продолжавшихся часами и за-полночь, собраний «школьников» оформлялись протоколами и кратко сообщались на общем собрании перед очередными лекциями, использовались А.М. Уголевым в работе возглавляемой им проблемной комиссии «Физиология пищеварения и всасывания» Научного Совета АН СССР «Физиологические науки». Значение этих вечерних «научных бдений» для теоретической и клинической гастроэнтерологии трудно переоценить.

Мне представляется, что сейчас, когда в работе Школы принимает участие все большее число «школьников», эту традицию Уголевской Школы можно для пользы дела возобновить, что повысит ее роль в организации и координации научных исследований по физиологии и патологии пищеварения, будет содействовать взаимопроникновению клинических и фундаментальных идей гастроэнтерологии, дальнейшему росту авторитета академической Школы им. А.М. Уголева и развитию новых концепций мировой науки в России.

А.М. Уголев сделал многое для расширения географии и научных интересов традиционных Всесоюзных конференций «Физиология и патология пищеварения». В последние годы существования СССР местом их проведения была избрана Украина (Киев, Одесса, Тернополь и чаще других городов – Львов), где продолжали и развивали идеи И.П. Павлова в физиологии пищеварения научные школы Г.В. Фольборта, Н.И. Путилина, П.Г. Богача, Р.О. Файтельберга, Я.П. Складарова, Е.Н. Панасюка.

В 1990 году 15-я конференция была проведена в Краснодаре под руководством А.М. Уголева в последний раз. По словам В.И. Оноприева, именно его глубокие впечатления от бесед с А.М. Уголевым определили научное направление и название организованного и бесценно руководимого им Российского Центра функциональной хирургической гастроэнтерологии в г. Краснодаре и выбор Кубани местом проведения последующих трех Всероссийских конференций по физиологии и патологии пищеварения.

Высокий авторитет и участие А.М. Уголева содействовали солидным научным форумам в Томске, Андижане и других городах, удаленных от центра Союза. Это содействовало подъему научного и методического уровня проводимых в стране исследований, повышало научный авторитет руководителей и ученых соответствующих периферийных научных школ, интеграции их в разработку актуальных научных проблем (например, томской школы физиологов – Е.Ф. Ларин, М.А. Медведев, В.Д. Суходоло; узбекистанской и в ее числе андижанской школы физиологов пищеварения – К.Р. Рахимов, У.З. Кадыров, Г.Ф. Коротько и др.).

А.М. Уголев как руководитель Проблемной комиссии Научного совета АН СССР способствовал широкой представленности курируемого им раздела науки во Всесоюзных физиологических съездах, участию в них ученых из отдаленных регионов Союза, в том числе из его национальных республик. Значение этой стороны действительно общегосударственной научно-организационной деятельности А.М. Уголева трудно переоценить.

К такого же рода деятельности А.М. Уголева следует отнести организацию и проведение научных рабочих совещаний, как формы научных форумов, не требующих официального разрешения высоких государственных и партийных инстанций (процесса в то время достаточно длительного и не всегда предсказуемого в положительном решении). Эти совещания являлись своего рода неофициальными отчетами об успехах и трудностях региональных научных школ физиологов пищеварения, апробации их творческих планов, определения и расширения творческих контактов в разработке актуальных перспективных

вопросов современной науки. Последнее в жизни А.М. Уголева такое рабочее совещание состоялось в г. Чернигове. В организации этого совещания большую роль сыграл руководимый в то время А.И. Масюком Институт физиологии Киевского университета.

Конечно, распад СССР сыграл трагическую роль в судьбе науки и ее интеграции. Тем не менее, со стабилизацией политической и экономической ситуации в России все в большей мере ощущается потребность и назрела необходимость, к сожалению сдерживаемая экономическим положением научных институтов, центров и вузов России, возобновления некогда широких научных контактов на государственной основе, а не только на спонсорской помощи финансово благополучных зарубежных фирм.

Мне видится, что перспективность разработки наследия Александра Михайловича и ее реализации в условиях прогресса мировой науки и новых задач, поставленных XXI веком, инициативность научной молодежи по восстановлению уголевских научно-организационных традиций, являются порукой для расцвета фундаментальных и прикладных научных направлений физиологии пищеварения в России.

*Опубликована в Приложении №14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии «Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», 2001, том XI, №4, стр. 5–9.*

## ADJUSTMENT OF THE CANINE'S INTESTINAL MICRO FLORAL BIOCENOSIS THROUGH FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION

Denis Adamchuk, Dr.Pharm\* ; Konstantin Brodetskiy M.D.\* ;  
Igor Brodetskiy, D.V.M.\*\* , Ph.D., Efroim Gurman, Dr.Sci.\*\*

\*Mount Sinai Hospital  
\*\*FPS Veterinary Hospital  
New York, USA

Coprophagy is a normal event among wide variety of species (an everyday matter for rodents and primates, rather often acts for canines). A.M. Ugolev was probably the first to notice not only nutritional meaning of this, but also it's role for insemination of the gut with the right composition of intestinal micro flora. With the aim to improve micro floral content of the bowel the numerous probiotics have been proposed which can be fused for the treatment of several bowel disorders (such as intermittent diarrheas, hematoshesia caused by Irrigative Bowel Syndrome (IBS), Clostridium Difficile Infection (CDI), dis-bacteriosis, ulcerative colitis, etc.; Fecal Microbiota Transplantation (FMT) is now recommended as the most effective therapy for relapsing CDI – a vast superior over traditional treatment with antibiotics ) as well as an everyday voluntary prophylactic. The main problem with other probiotics is that they contain microbes of only one or few species. This mono-microbial treatment is un-physiological as the endogenous micro biome relies on the diversity of thousands of microbial species for maintenance of gut health. As such, the addition of just one species into this rich milieu is dubious to have any significant effect. In opposite, healthy endo-environment (Ugolev's term) incorporates multi species microbes in certain proportion.

Recently, Fecal Microbiota Transplantation became rather popular among civilized humans in need of restoration of biocenosis in case of abnormalities of the digestive tract function. First, it was practiced by enthusiastic amateurs, recently the positive effects of this method was recognized by licensed MDs who have since implemented Fecal Microbiota Transplantation to great success in the treatment of chronic and antibiotic resistant of difficile infections. Moreover, there are some evidence that Fecal Microbiota Transplantation might be beneficial even to treat obesity. The main advantage of this approach is the multi species composition and natural proportion of the transplanted flora.

In our clinic we adjust this method for the treatment of intestinal dis-bacteriosis in canines. We have found the method was highly effective in different cases: for proper insemination of the digestive tract of newborn puppies, delivered by C-section, for animals after serious antibiotic intervention and in many cases of idiopathic diarrheas.

Fecal transfusion was performed in two forms: a) direct transfusion of the fecal mass from healthy donor into the bowel of a sick recipient; or b) by oral administration of encapsulated material.

In our presentation we will discuss 1) technique, 2) the choice of materials for transfusion, and 3) and detailed results of the implementation.

Denis Adamchuk  
Mount Sinai Hospital, New York, USA  
E-mail: felixgurman@gmail.com

## УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ КОСМИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Б. В. Афонин

Государственный научный центр Российской Федерации  
– Институт медико-биологических проблем РАН  
Москва

А.М. Уголев является одним из основоположников космической гастроэнтерологии. Под руководством Александра Михайловича совместно с К.В. Смирновым начали проводиться широкие исследования пищеварительной системы при воздействии на организм новых факторов в эволюции человека – факторов космического полета. Результатом научной работы явилось обобщение в 1981 году в книге «Космическая гастроэнтерология» колоссального объема исследований состояния пищеварительной системы при воздействии на организм факторов, имеющих место в космическом полете. Из множества факторов был определен главный – невесомость (микрогравитация), воздействие которого определяет основные изменения в состоянии органов пищеварительной системы.

Дальнейшие исследования были обобщены в 1997 году в отдельной главе «Пищеварение и всасывание» в совместном советско-американском труде (Digestion and Absorption // Space Biology and Med., v.3, Humans spaceflight. Book 1). За эти годы была определена основная феноменология изменений пищеварительной системы, возникающая в условиях космического полета и экспериментах, моделирующих эффекты невесомости. Она включала развитие гиперсекреторного состояния желудка, увеличение в крови инсулина, ферментов поджелудочной железы и снижение их активности в кишечнике, угнетение пристеночного пищеварения и всасывания нутриентов, возникновение застойных явлений в кишечнике с развитием дисбактериоза, геморроидальных проявлений. В качестве основного фактора, вызывающего изменения пищеварительной системы рассматривалась гипокинезия, которая в эксперименте воспроизводилась в условиях длительного пребывания на строгом постельном режиме или в иммерсионной среде. Эти изменения рассматривались

как проявление гипофункции органов пищеварительной системы, вызванные гипокинезией. Механизм изменений представлялся как гипокинетический механизм, т.е. механизм, связанный с имеющими место в невесомости гипотонией мышц и общей гиподинамией. Исходя из гипокинетического механизма, было введено понятие «гипокинетический синдром пищеварительной системы», подразумевающий не только возникновение таких изменений в невесомости, но и в других условиях, характеризующихся гипокинезией организма.

Дальнейшие исследования были направлены на уточнение феноменологии изменений пищеварительной системы, возникающих при моделировании эффектов невесомости и имевших место после завершения космического полета, а также непосредственно в условиях орбитального полета. Исследование гиперсекреторного состояния желудка показало, что для него характерно увеличение объема экскреции ферментов и соляной кислоты с одновременной активацией защитных процессов нейтрализации желудочного сока. Это приводит к увеличению внутрижелудочного содержимого, проявляющегося увеличением свободной жидкости в желудке натошак, расширением пилорического канала. Признаки увеличения экскреторного процесса одновременно отмечаются также в желчевыводительной системе и поджелудочной железе. При ультразвуковом исследовании натошак выявляются сокращенный желчный пузырь, расширенные желчные протоки и проток поджелудочной железы. Такая повышенная секреторная активность натошак приводит к увеличению внутрижелудочного и кишечного содержимого, напряжению эвакуаторной активности и, по-видимому, лежит в основе увеличения электрической активности желудка и кишечника, выявляющегося в экспериментах моделирующих невесомость.

Результаты космического эксперимента ЭХО-ЖКТ, проведенного на орбитальной станции «Мир», поставили вопрос о роли в изменениях пищеварительной системы еще одного фактора, имеющего место в невесомости – изменения венозной гемодинамики в брюшной полости. Изменения пищеварительной системы, характерные для невесомости, быстрее воспроизводились в антиортостатической гипокинезии (АНОГ), т.е. в условиях, когда головной конец кровати находился под углом  $-5-6^\circ$  к горизонту. Такое положение тела создает облегченный возврат крови в нижнюю полую вену. В невесомости облегченный возврат крови в нижнюю полую вену связан с отсутствием веса крови. Возникающее венозное полнокровие в нижней полой вене замедляет отток крови из печеночных вен, что в свою очередь замедляет отток крови из ткани печени, кровотока в системе воротной вены, а далее в венах брюшной полости, т.е. в венах органов пищеварительной системы.

Прежде всего, были исследованы и выявлены признаки этого, возникающего в невесомости и моделирующих ее экспериментах, венозного полнокровия. Оно характеризуется увеличением диаметра вен печени и вен брюшной полости, увеличением размера паренхиматозных органов и толщины стенок полых органов. Более длительное пребывание в этих условиях позволяет выявить появление расширенных венозных сплетен, признаков, характерных

для отека тканей и наличия свободной жидкости в брюшной полости. Полученные результаты позволили сделать заключение, что изменения пищеварительной системы, возникающие в невесомости и моделирующих ее экспериментах, возникают на фоне полнокровия в венозном бассейне брюшной полости, которое, наряду с гипокинезией, может быть причиной этих изменений.

Дальнейшие исследования в условиях АНОГ показали, что с увеличением угла наклона ускоряется возникновение венозного полнокровия в бассейне брюшной полости, что позволило сократить длительность гипокинезии. Оптимальной моделью, в которой гемодинамические изменения носят выраженный характер, оказалось пребывание в антиортостатическом положении  $-15^\circ$  длительностью 12–24 часов. (АНОП), при этом воздействие гипокинезии сводится до минимума (ночной сон). Эта модель, вызывая гемодинамическую перестройку, аналогичную той, что возникает в космическом полете, позволяет воспроизвести основные изменения пищеварительной системы, выявленные в невесомости и моделирующих ее экспериментах. Применение в условиях АНОП фуросемида, блокирующего развитие полнокровия в венозной системе брюшной полости, одновременно предотвращало появление характерных для невесомости изменений пищеварительной системы. Результаты проведенных исследований позволили сделать заключение, что в основе изменений пищеварительной системы, возникающих в невесомости и АНОГ, по-видимому, лежит гемодинамический механизм обусловленный функционированием ее органов в условиях замедленного оттока венозной крови из брюшной полости. Замедленный отток венозной крови от органов ПС, также как увеличенный артериальный приток создает условия для увеличения их секреторной активности, что, по-видимому, является адаптивной рефлекторной реакцией организма. В условиях АНОП последовательная внутривенная инфузия кровезаменителя инфукола и 0,5%-го раствора глюкозы на фоне действия фуросемида показали, что пусковым звеном этой реакции для увеличения секреции желудка является не объем циркулирующей крови, а интерстициальное пространство органов брюшной полости. В качестве гормонального звена, модулирующего увеличение этой секреторной активности желудка, выступает инсулин, инкреция которого в этих условиях также увеличивается.

Проведение исследований в условиях реального космического полета является новым этапом в понимании состояния органов пищеварительной системы в невесомости. Для исследования особенностей структурно-функционального их состояния, возникающего в условиях космического полета, в ГИЦ РФ – ИМБП РАН разработан и подготовлен к проведению на борту российского сегмента Международной космической станции космический эксперимент «Спланх». В настоящее время на станции идет реализация его первого этапа, в рамках которого проводится определение в капиллярной крови из пальца биохимических показателей и исследование электрической активности желудочно-кишечного тракта. Проведено 12 успешных сеансов космического эксперимента и получены уникальные данные о роли гравитационного фактора

в эвакуаторной активности желудка и кишечника. На 2-м этапе космический эксперимент будет дополнен проведением УЗИ внутренних органов и магистральных сосудов брюшной полости, а на 3-м – доплерографическими исследованиями кровотока.

*Афонин Борис Васильевич  
ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН  
123007 Москва, Хорошевское шоссе, 76А  
E-mail: afonin@imbp.ru*

#### НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

М. С. Барилко, Г. Г. Алёхина\*, П. В. Селивёрстов, В. Г. Радченко

*Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова  
\*Институт экспериментальной медицины  
Санкт-Петербург*

*Актуальность.* Как известно, хроническая болезнь почек (ХБП) встречается у 6–10% взрослого населения планеты. В России ежегодно терминальная почечная недостаточность диагностируется менее чем у 50 больных в расчете на 1 миллион человек, и в настоящее время эта форма патологии выявлена приблизительно у 250 больных в расчете на 1 миллион населения. Перитонеальный диализ (ПД) является одним из распространенных методов заместительной терапии функции почек, находящим в последнее время всё большее применение. По некоторым данным, в настоящее время заместительную почечную терапию (ЗПТ) в России получают более 38 тыс. пациентов. Возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать остаточную функцию почек, в настоящий момент интенсивно исследуются, причем одним из перспективных направлений является применение препаратов, модулирующих кишечный микробиоценоз.

*Цель исследования.* Оценить состояние кишечного микробиоценоза у пациентов с ХБП V стадии, получающих ЗПТ в виде ПД.

*Материалы и методы.* В исследовании приняли участие 10 пациентов, получающих перитонеальный диализ, 7 женщин и 3 мужчин, средний возраст – 45±10,9 лет, не имеющих воспалительных инфекций в стадии обострения, почечного трансплантата, сахарного диабета, онкологических новообразований, аутоиммунной патологии, вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, туберкулёза. Проведены опрос жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта

и исследована полимеразная цепная реакция кала в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с флуоресцентной детекцией.

*Результаты.* Отмечались боли в животе, не связанные с перитонеальным катетером, у 30% пациентов, метеоризм у 40%, чувство тяжести в желудке у 60% больных, отрыжка наблюдается у 60%, стул чаще 2-х раз в день – у 30%, 60% пациентов имеет форму стула 4-го типа по Бристольской шкале, 3-й тип – у 40%. Исследованы образцы кала с помощью метода ПЦР-РВ с флуоресцентной детекцией. У 100% пациентов отмечается увеличение общей бактериальной массы более  $10^{12}$  и выявление энтеробактерий родов *Enterobacter* и *Citrobacter* в количестве более  $10^4$ , у 80% наблюдается анаэробный дисбаланс (количество бактероидов значительно превышает количество *F. prauznitzii*), у 90% пациентов выявлена *Escherichia coli enteropathogenic* более  $10^4$ , у 30% отмечен дефицит *Lactobacillus spp.*, у 10% наблюдалось снижение количества *Bifidobacterium spp.*, у 50% больных отмечено повышение количества *Escherichia coli* более  $10^8$ .

*Выводы.* У пациентов с хронической болезнью почек V стадии, получающих ЗПТ в виде ПД, имеется микробный дисбаланс, соответствующий II степени кишечного дисбиоза, что оказывает влияние на течение основного заболевания.

*Барилко Марина Сергеевна  
Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова  
195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47  
E-mail: barilko2012@yandex.ru*

#### ПОКАЗАТЕЛИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ЭЛЕКТРОГАСТРОГРАММЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АКТИВНОСТИ ОРЕКСИНОВОЙ АКТИВИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

А. Я. Бачу<sup>1,2</sup>, В. А. Шептицкий<sup>1,2</sup>, Л. А. Листопадова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Приднестровский государственный университет  
им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь*

<sup>2</sup>*Институт физиологии и санокреатологии АНМ, Кишинев  
Республика Молдова*

Четко координированная желудочно-кишечная моторика имеет определяющее значение для осуществления пищеварения, всасывания нутриентов и эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. К сожалению, проблема адекватной сбалансированности сократительной деятельности гладкой



мускулатуры желудка и верхних отделов кишечника в организме человека является остро актуальной. Учитывая реалии современной жизнедеятельности человека, можно предположить, что социально-эмоциональный стресс, грубая интервенция в физиологическую ритмичность цикла сон–бодрствование, неадекватные качество и режим питания вносят существенный вклад в процессы формирования дисбаланса регуляции желудочно-кишечной моторики. Связующим звеном в механизмах таких центробежных влияний на желудочную моторику может являться орексиновая активирующая система. Для нас особенно важны функциональные взаимодействия между орексиновой системой и системами вознаграждения, подкрепления, а также моноаминергическими нейротрансмиттерными системами, оказывающими модулирующее действие на различные регуляторные центры. Кроме того, периферическое, локальное воздействие орексина на моторику желудка и различных сегментов кишечника, очевидно, имеет место в физиологических условиях, поскольку орексиновые рецепторы (OX1R и OX2R) и препроорексин широко представлены в миоэнтеральном сплетении, подслизистом сплетении, а также в слизистой оболочке и в гладкой мускулатуре. Примечательно то, что в состоянии голода возрастает концентрация орексина *A* (ОХА) в крови, что ассоциировано с усилением экспрессии препроорексиновой мРНК в нейронах латерального гипоталамического поля. Концентрация орексина *B* (ОХВ) в состоянии голода также возрастает в гипоталамусе.

*Цель работы* – проанализировать реактивность пищевого поведения и миоэлектрической активности гладкой мускулатуры желудка в ответ на изменение импульсной активности орексинергических нейронов латерального гипоталамического поля, а также апробировать возможность стимуляции активирующей системы для балансировки регуляции желудочной моторики. В работе использована экспериментальная животная модель. Объектом исследования являлись лабораторные белые крысы ( $n=10$ ), содержащиеся на стандартном рационе в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде, режимом искусственного освещения с 8:00 до 17:00 часов. Для проведения глубокой мозговой стимуляции (deep brain stimulation, DBS) клеточных элементов латерального гипоталамического поля (lateral hypothalamic area, LH; Bregma -2,30; Interaural 6,70; H 1,4(8,6); L,R 1,8) выполняли вживление хронического биполярного электрода (изолированная нихромовая проволока,  $d=0,8$  мм). Использовали стереотаксический атлас (The Rat Brain in stereotaxic coordinates, Fourth Edition, George Paxinos & Charles Watson Academic Press, 1998, 474 p.) Оперативное вмешательство осуществляли под анестезией (кетамин, 2–4 мг/кг) с применением стереотаксической техники. Спустя 7-дневный восстановительный период, проводили фоновые электрогастрографические (ЭГГ) регистрации до начала опытов с электростимуляцией (фоновые записи). Экспериментальные ЭГГ регистрации выполняли после завершения хронических ежедневных сеансов электростимуляции латерального гипоталамического поля на 7-й день, затем повторно спустя 3 суток. Электростимуляцию латеральной гипоталамической области производили

в после дневного кормления через 2 часа после приема пищи (14:00), применяя электростимулятор (D185 MKII, MultiPulse Cortical Electrical Stimulator, Digitimer, Switzerland), синусоидальными волнами переменного тока частотой от 50 до 100 Гц и силой тока от 10 до 100 мкА. Стимулы подавались сериями импульсов длительностью 0,5 с. В каждом сеансе электростимуляции подавали 30–40 серий импульсов. Электрогастрографию выполняли неинвазивно с помощью 4-канальной рабочей станции для сбора данных (MP36R, BIOPAC Systems, Inc, USA) и программного обеспечения (AcqKnowledge software). Electroды (Ag/AgCl) накладывались на побритую и обработанную гелем кожную поверхность в гастродуоденальной области. Для предотвращения излишней подвижности животное помещалось в специально адаптированную сетчатую клетку-норку. Ежедневно (1–2 ч) в течение 7-суточного периода животное адаптировали к клеткам-норкам без выполнения процедур. Программное обеспечение позволяло выполнять спектральный анализ и представленность ритмов миоэлектрической активности (МЭА) мускулатуры желудка. Количественно оценивали степень синхронизации и десинхронизации по перепадам амплитуды колебаний различных диапазонов частот. Пищевое поведение определяли тотчас после завершения каждого из сеансов электростимуляции в течение 3 часов. Оценивали количество подходов к пище и воде, количество грызений решетки относительно всего времени наблюдения, а также среднюю продолжительность названных актов. Для характеристики общего эмоционального состояния также оценивали акты умывания и груминга.

После завершения всех опытов проводили гистохимическую обработку ткани головного мозга (фиксацию жидкостью Карнуа, обезвоживание, заливку в парафин), нарезку серийных срезов на ротационном микротоме и быструю окраску крезилвиолетом для идентификации трека стимулирующего электрода. Статистический анализ выполняли методом «ANOVA» с использованием критерия Стьюдента.

*Результаты* показали, что уже на 4-й день после начала ежедневных сеансов электростимуляции показатели пищевого поведения проявляют достоверный сдвиг как по количеству актов относительно суммарного времени (на 23,4%,  $p<0,05$ ), так и по средней их продолжительности (на 17,3%,  $p<0,05$ ). Показатели для умываний и груминга проявляли тенденцию к снижению, что, предположительно, может свидетельствовать о беспокойстве животных. После окончания сеансов электростимуляции показатели пищевого поведения остаются повышенными на фоне увеличения массы тела (на 21,3%,  $p<0,05$ ) по сравнению с фоновыми взвешиваниями. Примечательно, что относительное количество актов умываний и груминга (на 15,6%,  $p<0,05$ ), а также их средняя продолжительность (на 17,8%,  $p<0,05$ ) достоверно выросли по сравнению с определениями, выполненными перед началом электростимуляции. После завершения периода сеансов электростимуляции показатели электрогастрографии также проявляют статистически достоверные сдвиги. Увеличилась доля представленности ЭГГ-колебаний в диапазоне 2,8–4,5 *срт*, а также спектральная мощность этого диапазона (на 36,8%,  $p<0,05$ ). Повысилась степень синхрони-

зации, оцениваемая по скачкам амплитуды отдельных колебаний в сегментах с частотой 3–4 *срт*. Уменьшалась доля и спектральная мощность диапазонов 1–2 и 5–9 *срт*. Повторные регистрации ЭГГ, спустя 3 суток, выявили тенденцию к снижению сдвигов определяемых показателей и сохранение достоверно более высокой спектральной мощности диапазона 2,8–4,5 *срт* (на 14,6%,  $p < 0.05$ ) по сравнению с фоновыми регистрациями.

Таким образом, стимуляция импульсной активности орексинергических нейронов латерального гипоталамического поля обуславливает улучшение показателей пищевого поведения и эмоционального фона, ассоциировано с выраженным усилением миоэлектрической активности мускулатуры желудка. Такие наблюдения могут свидетельствовать о благоприятности стимулирования деятельности орексиновой активирующей системы для балансировки центральных и периферических регуляторных влияний на желудочную эвакуаторную функцию.

*Бачу Анатолий Яковлевич  
Приднестровский государственный  
университет им. Т.Г. Шевченко  
MD-3300 Тирасполь, ул. 25 Октября, 107  
E-mail: anatolebaci@yahoo.com*

## ВЛИЯНИЕ ФРУКТОЗЫ НА КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТКРЫТОМ ПОЛЕ

Е. В. Будкевич, Р. О. Будкевич  
*Северо-Кавказский федеральный университет  
Ставрополь*

Фруктоза – важный пищевой компонент, но его действие может вызвать нарушение метаболизма через оксидативный стресс (Jaiswal N., Maurya S.K., Arha D., et al., 2015). Целью данного исследования было оценить массу тела самцов крыс и антиоксидантный статус при употреблении фруктозы в зависимости от их активности в открытом поле.

*Материалы и методы.* Работа была проведена на белых крысах-самцах линии Вистар. Животные содержались в стандартных условиях, со свободным доступом к воде и пище. Для определения подвижности крыс по методике «открытое поле» регистрировались показатели: сумма горизонтальной двигательной активности в центре и на периферии и сумма латентных периодов первого движения и выхода в центр. Выделяли активных и пассивных животных. У жи-

вотных экспериментальных групп заменяли воду 10%-м раствором фруктозы сроком на 10 недель. Масса тела животных фиксировалась в начале эксперимента, на 3-, 7- и 10-й неделях после начала эксперимента. Антиоксидантный статус (АС) оценивали в плазме крови с использованием амперометрического метода на 10-й неделе исследования по галловой кислоте (*мг/л*). Статистическую обработку результатов проводили при помощи компьютерной программы «Statistica 10». Анализировались данные медиан с учетом интерквартильного размаха (значения 25-го и 75-го перцентилей). Для сравнения независимых групп применяли критерий Вилкоксона и Манна-Уитни. Различия признавались достоверными при  $p < 0,01$  (с учетом поправки Бонферрони).

Оценка АС выявила изменения значений в зависимости от активности животных. В контрольной группе обнаружена положительная линейная зависимость между активностью животных и АС. В обеих группах при приеме воды и фруктозы у активных крыс АС был выше.

Исходная масса тела крыс всех групп в среднем составила  $208,75 \pm 5,75$  г. Сопоставляли данные об изменении массы при употреблении фруктозы в соответствии с их уровнем активности. У активных животных, употреблявших как воду, так и фруктозу, не наблюдалось достоверного роста массы тела в динамике с первой по десятую неделю. Различий по массе тела между подгруппами крыс, употреблявших воду и фруктозу, также не было выявлено. При сравнении динамики массы тела у крыс с низкой подвижностью на третьей неделе эксперимента были выявлены достоверные различия в сравнении с данными первой недели исследования: прием раствора фруктозы вызвал рост медианы массы тела до 230 г (211; 266). Прибавка в весе в данной группе составила 21 г, а во всех остальных группах была незначительной, и в среднем составила 4,5 г. На 10-й неделе показано заметное увеличение веса на 75 г по сравнению начальным уровнем массы тела, что составило 35,8%. Животные остальных групп прибавили в весе на 40 г по медиане в сравнении с первым измерением. Сравнение в группах крыс, употреблявших воду и фруктозу, характеризовалось отсутствием достоверных различий на 3-й неделе исследования. Начиная с 7-й недели у крыс, употреблявших фруктозу, наблюдался быстрый набор веса, что привело к избытку массы тела в среднем на 40 г, по сравнению с животными, употреблявшими питьевую воду.

*Заключение.* Таким образом, у животных с высокой подвижностью выше антиоксидантный статус плазмы крови, а употребление фруктозы не оказывает достоверного влияния на рост массы тела. Показатели активности в тесте «открытое поле» позволяют прогнозировать метаболические изменения у крыс и коррелируют с антиоксидантным статусом животных в контроле при употреблении воды.

*Будкевич Елена Владимировна  
Северо-Кавказский федеральный университет  
355009 Ставрополь, ул. Пушкина, 1  
E-mail: budkevich.ev@ya.ru*

## ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА ЦИРКАДИАННУЮ РИТМИЧНОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КРЫСАХ

Р. О. Будкевич, Е. В. Будкевич  
*Северо-Кавказский федеральный университет  
Ставрополь*

Безопасность пищи – актуальная проблема, обусловленная изменением экологической ситуации и загрязнением продуктов тяжелыми металлами. Кадмий является наиболее типичным загрязнителем из-за его накопления в почве и поступления с водой через пищевые цепи в организм животных. Употребление в течение 28 часов крысами воды с хлоридом кадмия в дозе 100 *ppm* привело к снижению подвижности животных и развитию сна в часы активности, данное нарушение циркадианных ритмов (ЦР) обусловлено оксидативным стрессом (Unno K., Yamoto K., Takeuchi K., et al., 2014).

*Целью данного исследования* было выявить ЦР метаболических изменений при употреблении воды с хлоридом кадмия.

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Вистар. Контрольная группа (КГ) – крысы, получавшие питьевую воду. Опытная группа (Кад) – животные получали 1 месяц питьевую воду с хлоридом кадмия в дозе 50 *ppm*. Животные содержались в условиях стандартного светового режима 12С:12Т. Иммуноферментным методом определялся уровень пролактина, кортизола, тестостерона и эстрадиола в плазме крови через каждые четыре часа: в 10, 14, 18, 22, 2 и 6 часов с использованием поперечного исследования (Карп В.П., Катинас Г.С., 1989, 1997). В индивидуальных метаболических клетках (Panlab) круглосуточно оценивали динамику употребления пищи и показатель энергетического обмена  $EE=(3,815+(1,232*RQ))*VO_2*1,44, (kcal/day/kg^{0,75})$ , где RQ – дыхательный коэффициент и  $VO_2$  – потребленный кислород. Показатели ЦР рассчитывались с использованием программы «Косинор-анализ».

Выявлено, что уже в первые сутки употребления воды, загрязненной хлоридом кадмия, изменяется ЦР EE со смещением акрофазы на более ранние ночные часы в группе Кад (23,0 ч) против 0,0 ч в КГ и ростом амплитуды. Употребление пищи в группе Кад характеризовалось также более ранней акрофазой в 19,8 ч в сравнении с 21,8 в КГ без различий амплитуды. Через месяц употребления воды с хлоридом кадмия ЦР кортизола, тестостерона и эстрадиола характеризовались смещением акрофаз на более раннее время. Так, кортизол опережал показатели контроля на 7 ч, тестостерона – на 5,5 ч, эстрадиол – на 2,5 ч. Амплитуды кортизола, тестостерона и эстрадиола были снижены. Следует отметить в данной группе совпадение акрофаз тестостерона и эстрадиола и смещение максимального уровня всех гормонов на светлое время суток. Все изменения указывают на нарушения ЦР и формирование нарушенной временной структуры изученных показателей метаболизма.

Таким образом, у крыс-самцов, получавших хлорид кадмия с питьевой водой в дозе 50 *ppm*, в первые сутки употребления загрязненной воды отмечается сдвиг показателя энергетического обмена и ритма употребления пищи на начало темного периода суток (периода активности). Месяц употребления загрязненной воды приводит к гормональным сдвигам: тестостерон в изучаемое время находится в противофазе к контролю, а уровень эстрадиола достоверно снижен. По данным косинор-анализа по анализируемым показателям опытной группы отмечается общая закономерность в смещении акрофазы на более ранние часы и снижение амплитуды. Эти изменения указывают на амплитудно-фазовые нарушения ЦР исследованных показателей гомеостаза и могут указывать на формирование десинхроноза.

*Будкевич Роман Олегович  
Северо-Кавказский федеральный университет  
355009 Ставрополь, ул. Пушкина, 1  
E-mail: budkev@mail.ru*

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНТЕРОЦИТОВ И КЛЕТОК Сасo2 ПРИ ВСАСЫВАНИИ САХАРОВ

Н. М. Грефнер, Л. В. Громова\*, Е. С. Снигиревская, Я. Ю. Комиссарчик

*Институт цитологии РАН  
\*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург*

Согласно современным представлениям всасывание глюкозы через эпителий тонкой кишки осуществляется в основном посредством активного транспорта с участием транспортера SGLT1. Однако в случае больших концентраций глюкозы, перенос осуществляется также транспортером облегченной диффузии GLUT2. Вместе с тем существует предположение, что определенный вклад в этот процесс может вносить парацеллюлярный перенос глюкозы на потоке всасываемой жидкости. Кроме того, большое влияние оказывает геометрия кишечной ворсинки.

В Группе ультраструктуры клеточных мембран Института цитологии РАН совместно с Лабораторией физиологии питания Института физиологии им. И.П. Павлова на протяжении многих лет проводятся исследования морфологических изменений, происходящих в клетках кишечника в процессе всасывания сахаров. Исследования проводились с помощью световой, конфокальной и электронной микроскопии с использованием методов иммуногистохимии и иммуноцитохимии на энтероцитах тонкой кишки в условиях хронического

опыта, а также, на культуре клеток карциномы ободочной кишки (Caco2), которая является общепринятой моделью кишечного эпителия. Кроме того, для исследования процессов поглощения и переноса глюкозы через монослой Caco2 использовали электрофизиологические методы. В экспериментах субстратами служили растворы глюкозы, галактозы и мальтозы в разных концентрациях.

Оценка распределения транспортеров глюкозы при всасывании сахаров показала, что SGLT1 в контроле и при различных вариантах нагрузки располагается в апикальной части клеток преимущественно в области щеточной каймы.

Распределение транспортера GLUT2 изменяется в зависимости от концентрации сахаров. При низких концентрациях глюкозы транспортер GLUT2 располагается около базолатеральной мембраны и обеспечивает вывод глюкозы из клетки. При высоких концентрациях глюкозы этот транспортер выявляется также в апикальной части клетки вблизи апикальной мембраны и на щеточной кайме. Перераспределение GLUT2 регулируется активацией протеинкиназы C (PKC $\beta$ II). При высоких концентрациях глюкозы метка к этому ферменту также выявляется в апикальной части энтероцитов. Эти факты свидетельствуют об участии GLUT2 в переносе глюкозы через апикальную мембрану.

Транспортеры SGLT1 и GLUT2 взаимодействуют с цитоскелетом клетки. Выявлена колокализация метки к транспортерам с актином щеточной каймы и с меткой к тубулину. Распределение метки к тубулину изменяется в зависимости от концентрации всасываемых сахаров аналогично изменениям распределения SGLT1 и GLUT2. На ультраструктурном уровне обнаружено, что при всасывании высоких концентраций сахаров в апикальной части клеток увеличивается число окаймленных пузырьков, которые могут содержать транспортеры глюкозы. Одновременно в апикальной части клеток выявляются многочисленные микротрубочки, а окаймленные пузырьки располагаются вблизи микротрубочек. Эти факты могут свидетельствовать об участии цитоскелета в перемещении транспортеров глюкозы к плазматической мембране исследованных клеток.

При изучении плотных контактов ультраструктурных изменений при поглощении клетками глюкозы не обнаружено. Вместе с тем иммунная метка к актину концентрируется вблизи латеральной мембраны в области плотного контакта. Распределение белков плотных контактов окклюдина и клаудинов 1, 3, 4 в культуре клеток Caco2 не зависит от концентрации глюкозы. Данные результаты показывают, что парацеллюлярный транспорт сахаров на потоке всасываемой жидкости если и возможен, то его доля среди других механизмов незначительна.

Сравнение морфологии энтероцитов и клеток Caco2 показало, что клетки в культуре обладают свойствами, характерными для энтероцитов. В процессе культивирования они образуют монослой, формируют микроворсинки на апикальной поверхности клеток и соединительный комплекс. У них присутствуют транспортеры глюкозы SGLT1 и GLUT2, распределение которых при всасывании сахаров меняется также, как и в энтероцитах. Использование мембранных фильтров для культивирования клеток позволило выявить поглощение куль-

турой клеток глюкозы из мукозной среды и ее перенос в серозный раствор, а также измерить трансэпителиальное сопротивление. Измерение трансэпителиального сопротивления показало, что при воздействии флоридзина, блокирующего активный транспорт, исходное сопротивление повышается. Одновременно поглощение культурой клеток глюкозы из мукозной среды и ее перенос в серозный раствор снижаются.

В дальнейшем мы планируем более детально изучить колокализацию транспортеров сахаров с элементами цитоскелета, эндосомами и другими органоидами клетки и проследить перераспределение транспортеров внутри клеток при различных функциональных нагрузках.

*Работа выполнена с использованием оборудования Ресурсного центра СПбГУ «Развитие молекулярных и клеточных технологий».*

*Грефнер Надежда Михайловна  
Институт цитологии РАН  
194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4  
E-mail: ngrefner@yandex.ru*

#### ПРОБИОТИКИ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСБИОЗА У КРЫС

Л. В. Громова<sup>1</sup>, Е. И. Ермоленко<sup>2</sup>, Ю. В. Дмитриева<sup>1</sup>, А. С. Алексеева<sup>1</sup>,  
Ю. Ю. Борщев<sup>2</sup>, А. А. Груздков<sup>1</sup>, А. Н. Суворов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН*

<sup>2</sup>*Институт экспериментальной медицины*

*Санкт-Петербург*

В последние годы накоплен значительный опыт в применении пробиотиков для профилактики и лечения кишечного дисбиоза различного происхождения. Считается, что улучшение микробиоты и, как следствие, восстановление её функций способствует восстановлению общего метаболизма, нормализации защитных сил организма что в итоге ускоряет его выздоровление. Вместе с тем в существующих работах крайне редко рассматриваются эффекты различных пробиотиков в отношении восстановления пищеварительной функции кишечника, которая в значительной степени влияет на общий метаболизм организма и его гомеостаз.

В предшествующих работах мы продемонстрировали эффективность отдельных пробиотических бактерий (*Enterococcus faecium* L3, *Lactobacillus fermentum* Z, *Escherichia coli* M17), в коррекции микробиоты и структурно-функциональных параметров кишечника у крыс после экспериментального дисби-

оза. При этом в действии различных штаммов были отмечены специфические особенности.

В настоящей работе в опытах на крысах, подвергнутых экспериментальному дисбиозу, оценивали состояние микробиоты и активности кишечных пищеварительных ферментов на фоне применения поликомпонентных пробиотиков: Линекс® (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*), Бифиформ® (*Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*) и Генобакт (*Enterococcus faecium* L3, *Lactobacillus rhamnosus* K32, *Bifidobacterium longum* GT15).

Экспериментальный дисбиоз у крыс (Вистар, самцы) вызывали введением антимикробных препаратов: ампициллина и метронидазола, затем в течение 5 дней животные получали пробиотики.

На фоне применения препаратов во всех группах крыс в конце эксперимента были выявлены остаточные признаки дисбиоза кишечника, подтвержденные бактериологическим анализом. После введения Линекса или Бифиформа в фекалиях были обнаружены *Proteus mirabilis*, после введения Линекса наблюдалось повышенное содержание *E. coli*, после введения Бифиформа – пониженное содержание бактерий *Enterococcus spp.*

Введение всех пробиотических препаратов способствовало коррекции изменений в массе слизистой оболочки в подвздошной и толстой кишке, имевших место в отсутствие пробиотика. В отношении массы химуса в толстой кишке наилучший корректирующий эффект наблюдался в случае Линекса. Активность мальтазы в слизистой оболочке кишечника хорошо корректировали все пробиотики, в химусе наилучший эффект наблюдался в случае Генобакта. Активность аминопептидазы *M* в слизистой оболочке лучше всего корректировал Генобакт, в химусе – Линекс; глицил-*L*-лейциндипептидазы в слизистой оболочке – Бифиформ, в химусе – Бифиформ, Линекс; щелочной фосфатазы в слизистой оболочке – Линекс, Бифиформ, в химусе – Линекс.

Таким образом, выявлена специфичность в действии различных поликомпонентных пробиотиков на структурно-функциональные параметры кишечника при коррекции экспериментального дисбиоза. Полученные результаты могут быть полезны в клинике в плане назначения пробиотиков с учётом их модулирующего влияния на пищеварительные характеристики организма пациента.

Громова Людмила Викторовна  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
E-mail: lvgrom53@rambler.ru

## ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В БИОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

В. В. Гросу

Кишиневский государственный университет  
медицины и фармации им. Николая Тестемичану  
Республика Молдова

Ожирение у детей и подростков является актуальной и весьма серьезной проблемой. Согласно современным представлениям, существует множество факторов, определяющих избыточный вес и ожирение у детей разных возрастных групп. В зависимости от причины развития ожирения у ребенка различают алиментарное и обменное (эндокринное) ожирение. Эндокринное ожирение развивается у детей и подростков с различными заболеваниями желез внутренней секреции – щитовидной железы, надпочечников, яичников у девочек, сахарном диабете. Ожирение часто сочетается с повышением артериального давления, а также с компонентами метаболического синдрома – нарушениями липидного и углеводного обмена, что приводит к экспоненциальному росту риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В связи с этим в диагностике ожирения необходимы более надежные критерии, имеющие предикторный характер метаболических нарушений, в качестве которых представляется целесообразным использовать разные показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, а также маркеров воспаления.

*Материалы и методы.* Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 52 больных с ожирением I–II степени, осложненным артериальной гипертензией (57,6%), хроническим панкреатитом (46,1%), синдромом раздраженного кишечника (13,4%), хроническим колитом (17,3%), клинически синдромом эндогенной интоксикации, I–II степени тяжести (11,5%). Средний возраст больных составил 16 лет. Клинически синдром эндогенной интоксикации, согласно классификации степени тяжести по В.К.Гостищеву (1987), проявлялся симптомами хронической усталости, повышением температуры, респираторными и гемодинамическими расстройствами, гепато- и нефропатией. Клинические симптомы эндогенной интоксикации подтверждались данными лабораторной диагностики, повышенной концентрацией гемоглобина, повышенной скоростью оседания эритроцитов, лейкоцитозом и повышением сывороточной концентрации биохимических анализов – билирубина, щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина и др. Для определения нормальных лабораторных показателей обследовано 56 соматически здоровых доноров (контрольная группа).

Оценивали уровень специфических биохимических маркеров эндогенного воспаления – сиаловых кислот, С-реактивного белка, фибриногена. Определение сиаловых кислот проводилось по авторам Свиннерхольму и

Уорену с использованием тиобарбитуровой кислоты. Состояния перекисного окисления липидов оценивали по концентрации первичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов и промежуточных – малонового диальдегида, а также определяли сывороточный уровень концентрации гидропероксидов липидов первичных, вторичных, конечных продуктов перекисного окисления липидов. Был исследован уровень биомаркера церулоплазмина, благодаря которому можно судить об антиокислительной системе, так как он обладает супероксиддисмутазным действием. Определение содержания малонового диальдегида дает представление о степени пероксидации, содержание которого определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой, а церулоплазмин – методом Равина по реакции окисления *p*-фенилендиаминна. Данные методы общеприняты и описаны в руководствах по лабораторной диагностике.

*Результаты и обсуждение.* Анализ клинической картины и биохимических данных свидетельствовал о значительном изменении практически всех показателей у больных по сравнению с таковыми в контрольной группе, степень изменений была разной. Наиболее информативным показателем, характеризующим эндогенную интоксикацию, является *C*-реактивный белок. Сывороточный уровень *C*-реактивного белка объективно отражал остроту воспаления в организме и вырос на 128%. Содержание в крови сиаловых кислот при поступлении в стационар достоверно превышало норму на 112% и составило  $1,8 \pm 0,09$  ммоль/л. Повышение концентрации в крови фибриногена составило 148%. Уровень концентрации в сыворотке крови церулоплазмина увеличился на 168%. Общая антиоксидантная активность составила  $33,3 \pm 1,8$  ммоль/л (80%), концентрация первичных гидропероксидов липидов повысилась на 143%, концентрация вторичных гидропероксидов липидов – на 111%, конечных гидропероксидов липидов соответственно – на 138%. Уровень малонового диальдегида в сыворотке крови вырос на 69% и составил  $20,92 \pm 0,95$  Ед/л. Результаты исследования липидного обмена показали уровень общего холестерина в группе исследуемых  $5,29 \pm 0,12$  ммоль/л, ЛНП  $3,71 \pm 0,07$  ммоль/л, что составило повышение на 239% по сравнению с контрольной группой, ЛВП  $4,63 \pm 0,07$  ммоль/л (97%), уровень триглицеридов составил  $1,94 \pm 0,12$  ммоль/л (95%).

Таким образом, установлено, что все лабораторные маркеры объективно отражают степень тяжести метаболических изменений, в частности липидного обмена и биомаркеров антиоксидантной системы, что способствует раннему выявлению риска полиорганных осложнений.

Увеличение сиаловых кислот происходит вследствие деградации комбинированных белковых компонентов в зоне воспаления. Определение сиаловых кислот можно расценивать как прогностически значимый биохимический тест. Патологические процессы, которые происходят в желудке и двенадцатиперстной кишке при ожирении в большей степени отражаются на функциональности и структурных компонентах эритроцитов. В компоненты мембран входят гликопротеины и гликолипиды, содержащие сиаловые кислоты, кото-

рые в свою очередь участвуют в формировании клеточных рецепторов, а также в метаболизме и функционировании этих молекул. Эквивалентный статус в системе свободных радикалов определяется в случае, когда нормализуется соотношение между оксидативной и антиоксидантной системой, а концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови и общая антиоксидантная активность эритроцитов расцениваются в качестве критериев оксидативной и антиоксидантной активности. Таким образом, малоновый диальдегид как вторичный продукт пероксидации липидов кумулируется в крови при системном воспалении, которое участвует в различных патологических процессах.

В заключение следует отметить, что определение в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов и биомаркеров антиоксидантной системы и воспаления расцениваются как предиктивные диагностические тесты и были проведены для диагностики метаболических нарушений при ожирении у детей.

Исследование этих биомаркеров в крови у пациентов с ожирением представляет высокую степень значимости для мониторинга этой категории больных и ранней диагностики возможных полиорганных осложнений.

*Гросу Виктория Васильевна  
Кишиневский государственный университет  
медицины и фармации им. Николая Тестемицану  
MD 20, 2002, Республика Молдова  
Кишинев, ул. Мунчеитская, дом 242, 32  
E-mail: victoria.grosu@usmf.md*

#### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕМБРАННОГО ГИДРОЛИЗА И ВСАСЫВАНИЯ ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ В ТОНКОЙ КИШКЕ КРЫС *IN VIVO*

А. А. Груздков, Л. В. Громова, Б. З. Зарипов\*

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург*

*Ташкентский государственный аграрный университет  
Узбекистан*

При изучении процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке используются различные экспериментальные методы и подходы. Так, значительный прогресс в изучении механизмов мембранного гидролиза и транспорта пищевых веществ в тонкой кишке достигнут в опытах *in vitro* при использовании различных экспериментальных моделей (от отрезков тонкой кишки до изолированных энтероцитов и мембранных везикул). Однако основные за-

кономерности функционирования различных систем в целостном организме и реальные масштабы протекающих в нем процессов могут выявляться лишь при использовании интегративных экспериментальных моделей, в которых обеспечиваются условия, максимально близкие к физиологическим.

До настоящего времени широко используется методика исследования гидролиза и всасывания различных пищевых веществ в изолированном участке тонкой кишки при его перфузии *in vivo* у анестезированных животных растворами соответствующих субстратов. Принято считать, что данные, получаемые в этих экспериментальных условиях, благодаря сохранению структуры тонкой кишки, кровоснабжения и иннервации, наиболее полно характеризуют исследуемые процессы.

Вместе с тем в хронических опытах на крысах с использованием методики, разработанной А.М. Уголевым и Б.З. Зариповым, было показано, что наркоз и операционная травма значительно снижают скорости гидролиза и всасывания пищевых веществ в тонкой кишке и существенно влияют на кинетику этих процессов. Анализ результатов хронических опытов с применением математического моделирования позволил определить истинные значения кинетических констант мембранного гидролиза и транспорта различных пищевых веществ с учетом диффузионной проницаемости преэпителиального слоя тонкой кишки, оценить роль факторов, обеспечивающих высокую степень сопряжения процессов гидролиза олигомеров и всасывания мономеров в тонкой кишке, выявить относительный вклад активного транспорта и облегченной диффузии в переносе глюкозы через апикальную мембрану энтероцитов в условиях, максимально близких к физиологическим. Существенными недостатками этой методики являются: прогрессирующая атрофия изолированного участка кишки из-за отсутствия в нем экзогенной функциональной нагрузки и невозможность полноценного исследования гидролиза биополимеров пищи ввиду прекращения поступления в изолированный участок кишки желудочного и панкреатического соков и желчи.

От этих недостатков свободна методика, в которой исследуемыми пищевыми веществами перфузируется функционирующий участок тонкой кишки, получающий естественную нагрузку (Сторчило, Гурман, Уголев, 1989). Формирование в ходе хирургической операции Y-образного соустья «живой» фистулы и основной части кишки обеспечивает доступ в исследуемый участок во время опыта, но сохраняет пассаж химуса по нему в остальное время без потери кишечного содержимого. В этом случае скорости гидролиза и всасывания субстратов в исследуемом участке кишки значительно выше, чем в опытах с его полной изоляцией. К сожалению, и у этой методики есть свои недостатки: сложность хирургической операции, необходимость применения невсасываемой метки для оценки всасывания воды, неопределенность длины участка кишки, в котором реально происходит расщепление или всасывание исследуемого субстрата, из-за частичного обмена содержимым между ним и соседними (выше и ниже расположенными) сегментами кишки. Это значительно снижает воспроизводимость получаемых результатов и затрудняет их интерпретацию.

В последнее время нами разработана новая методика, основанная на существовании корреляции между скоростью свободного потребления голодавшими крысами концентрированного раствора глюкозы и способностью к ее всасыванию в тонкой кишке. Эта методика позволяет получить количественную, хотя и косвенную, оценку уровня всасывания глюкозы в тонкой кишке у животных, находящихся в естественных условиях, без влияния наркоза и каких-либо хирургических манипуляций.

Каждый из существующих в настоящее время методов исследования имеет свои достоинства и ограничения, взаимно дополняя друг друга. Эффективность и целесообразность их применения определяется конкретными задачами, стоящими перед исследователем.

*Груздов Андрей Андреевич  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
E-mail: agruzd42@rambler.ru*

#### HERBAL ACTIVE INGREDIENTS AS USEFUL SUPPLEMENTS FOR PETS

Gennadiy Gurman, Efroim Gurman, Dr. Sci.

*Queens Botanical Garden, VetVittles  
New York, USA*

In his latest publications A.M. Ugolev paid significant attention to the role of active ingredients of food for the wellbeing of animals. These active ingredients might come to the body in insignificant quantities from dietary sources. Even seemingly highly specialized eaters like predators (not to mention such broad palette creatures as omnivores) consume herbal products from time to time which can and do have vital functionality even in the small quantities consumed.

Recent findings showed that the digestive system of domesticated carnivorous species (especially canines) evolved significantly with regard to the array of digestive enzymes and in step with adaptation to human-made food for cats and dogs. In parallel with animal domestication, the offered canine and feline diet was also altered. Unfortunately not all changes were in a beneficial direction as much of the innovation actually reduced the availability of several important active natural ingredients compared to the variety that wild ancestor animals had access to.

We developed a line of food herbal supplements in easy-to-use forms for dogs and cats compatible with their specific nutritional needs at different stages and situations of a human-supervised life. We based our supplements on multi-herbal remedies formulas of plants with proven beneficial effects for certain health conditions

(see: [www.vetvittles.com](http://www.vetvittles.com)). The combination of herbs in these formulas lets us enhance their desirable influences while reducing risks of unwanted ones. The statistics of sale and reviews from actual users of these products will be presented to evaluate the profits and risks of these supplements in practice.

Gennadiy Gurman  
Queens Botanical Garden  
New York, USA  
E-mail: [felixgurman@gmail.com](mailto:felixgurman@gmail.com)

МЕМБРАННЫЙ ГИДРОЛИЗ ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ  
И ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В ТОНКОЙ КИШКЕ КРЫС  
ПРИ РАЗЛИЧНОМ УРОВНЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В КРОВИ

Ю. В. Дмитриева, Л. В. Громова, А. С. Алексеева, Н. М. Грефнер\*,  
А. А. Никитина, Т. Р. Багаева, А. А. Груздков

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН*

*\*Институт цитологии РАН*

*Санкт-Петербург*

Глюкокортикоидные гормоны являются ключевыми регуляторами энергетического обмена. Известно, что в нормальных условиях (в отсутствие стресса) уровень глюкокортикоидов в крови может меняться в течение суток в определённых пределах, будучи наиболее высоким во время бодрствования и низким во время сна. Однако при стрессе (острый и хронический варианты) верхний предел этих колебаний значительно повышен, тогда как в постстрессовом периоде (например, в случае посттравматических стрессовых расстройств), напротив, снижен. Для выработки адекватных терапевтических стратегий, облегчающих выход из состояний, связанных с существенным изменением продукции глюкокортикоидных гормонов, важно знать особенности адаптации гидролитических и транспортных систем кишечника к изменению уровня этих гормонов. Однако, несмотря на обилие проведенных в этой области исследований, их результаты весьма неоднозначны.

В нашем предшествующем исследовании, выполненном на адреналэктомированных крысах с замещением по кортикостерону, было показано, что снижение на 70% верхней границы содержания кортикостерона в крови приводит к увеличению массы слизистой оболочки тонкой кишки и активности мальтазы – ключевого фермента, участвующего в гидролизе углеводов, без существенного изменения активности других ферментов, участвующих в гидролизе белков и липидов. При этом снижается способность тонкой кишки к всасыванию глюкозы.

*Цель настоящей работы* – в опытах на крысах проанализировать реакцию ферментов, осуществляющих мембранное пищеварение, а также системы всасывания глюкозы в тонкой кишке, на длительное действие повышенных (по сравнению с нормой) концентраций кортикостерона в крови.

В опытах использовались взрослые крысы Вистар, которым ежедневно подкожно вводили кортикостерон в дозе 4 или 12 мг/кг массы тела, или растворитель гормона (контроль). Через 21 день опыта у животных определяли содержание кортикостерона в плазме крови и активность пищеварительных ферментов в слизистой оболочке кишечника. Всасывание глюкозы оценивалось через каждые 3–5 дней опыта по динамике свободного потребления раствора глюкозы (200 г/л) животными, голодавшими 18–20 часов.

Введение повышенных доз кортикостерона (4 и 12 мг/кг), имитирующих состояние стресса, сопровождалось снижением прироста массы тела крыс и повышением всасывания глюкозы. Каждый из этих эффектов зависел от дозы, но не от длительности введения гормона. Через 21 день инъекций с наиболее высокой дозой гормона были понижены масса слизистой оболочки тонкой кишки и уровень кортикостерона в крови, определённый в конце теста с потреблением раствора глюкозы. При этом в слизистой оболочке проксимальных отделов тонкой кишки повышалась активность глюкоамилазы, мальтазы и щелочной фосфатазы (мкмоль/мин/участок кишечника). Активность аминоксипептидазы *M* была повышена в тонкой кишке в одинаковой степени после обеих доз гормона.

Данные настоящей работы, в совокупности результатами предшествующего исследования, демонстрируют наличие связи между уровнем глюкокортикоидов в крови и способностью тонкой кишки к гидролизу пищевых веществ и всасыванию глюкозы. Высокие концентрации кортикостерона в крови, соответствующие состоянию стресса, по сравнению со сниженными (при глюкокортикоидной недостаточности) оказывают более значимое (по величине и числу затрагиваемых показателей) влияние на функциональные параметры кишечника. Характер этой зависимости по-разному проявляется в отношении ферментов, играющих различную роль в общем метаболизме.

*Дмитриева Юлия Владимировна*  
*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН*  
*199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6*  
*E-mail: [ulia\\_dmitrieva@mail.ru](mailto:ulia_dmitrieva@mail.ru)*



## РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У БОЛЬНЫХ СО СТОЙКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

Н. С. Зайцева, А. И. Топольскова

*Ростовский государственный медицинский университет  
Ростов-на-Дону*

*Актуальность:* глютеновая энтеропатия (целиакия) – хроническое ауто-иммунное заболевание, поражающее пищеварительный канал генетически предрасположенных (HLA-DQ2, HLA-DQ8) лиц, имеющих непереносимость основного белка злаков (глутена). Целиакия вызывает хроническое воспаление слизистой оболочки тонкой кишки, ведущее к ее атрофии, малабсорбции и, как следствие, возникновению разнообразной гастроэнтерологической симптоматики с возможностью полного восстановления архитектоники органа в ответ на прекращение контакта с глютеном (безглютеновая диета). В настоящее время средняя частота заболевания среди детского населения в Европе представлена 1 случаем на 184 ребенка, среди них явные и скрытые формы соотносятся как 1:6.

Клинический случай: родители больной М., 1,5 лет, обратились к иммунологу с жалобами на частые ОРВИ у ребенка, характеризующиеся длительным, затяжным течением, сопровождающиеся ринореей, увеличением шейных лимфатических узлов. Кроме того, беспокоит вздутие живота, нарушение стула со склонностью к запорам. Объективно: бледность кожных покровов, астеническое телосложение, гиперемия зева, нёбных дужек, миндалин, поднижнечелюстные лимфоузлы доступны пальпации, увеличены, безболезненны, при поверхностной пальпации живота – урчание по ходу толстой кишки. При дополнительном обследовании в гуморальном звене иммунитета было выявлено значительное снижение IgA (0,4 г/л) и по данным иммуноферментного анализа – первичная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (индекс авидности IgM 32%). В общем анализе крови регистрируется гипохромная анемия (гемоглобин – 118 г/л, эритроциты –  $3,7 \times 10^{12}/л$ ). Назначена интерферонотерапия, консультация гастроэнтеролога, обследование на наличие дисбактериоза, коррекция пре- и пробиотиками.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки значительно улучшилось, однако сохранялась гастроэнтерологическая симптоматика. Спустя полгода родители больной М. повторно обратились к иммунологу на предмет исключения реактивации ЦМВ-инфекции. Жалобы: ОРВИ затяжного течения (1,5 месяца), сопровождающаяся ринореей, болями в горле, появившимися впервые за последние полгода после контакта с детьми в детском коллективе. При детальном сборе анамнеза родители пациентки указывают на то, что с детства ее беспокоят метеоризм, нарушения стула по типу запоров, плохой аппетит. Несмотря на проведенную коррекционную терапию дисбактериоза, со стороны ЖКТ состояние больной не улучшилось, в связи с чем им-

мунологом было назначено дополнительное иммунологическое обследование на предмет исключения активации ЦМВ-инфекции, а также количественное определение антител классов IgA и IgG к глиадину. По результатам обследования данных за активность ЦМВ-инфекции нет, антитела к глиадину IgA – 2,2 Ед/мл, IgG – 96,5 Ед/мл (норма до 12,5 Ед/мл). Можно предположить: целиакия? Для подтверждения или отрицания наличия данного заболевания у нашей пациентки, согласно «золотым стандартам» диагностики глютеновой энтеропатии, больной была выполнена биопсия залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки: хронический дуоденит с очаговой атрофией ворсин. На основании данных эзофагогастродуоденоскопии, результатов морфологического исследования, данных иммунологического исследования был установлен диагноз целиакии. Назначено лечение: безглютеновая диета, ферментативная коррекция процесса пищеварения, рекомендация контроля антител к глиадину через полгода. В настоящее время, спустя 4 месяца от начала безглютеновой диеты, родители пациентки отмечают значительное улучшение самочувствия ребенка, жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта нет, прибавила в весе.

*Выводы.*

1. Данный клинический случай доказывает необходимость обязательного проведения иммунологического скрининга больным со стойкой гастроэнтерологической симптоматикой.

2. Лабораторное исследование должно быть комплексным, с определением как антител Ig класса А, так и Ig класса G к глиадину.

3. Комбинация двух исследований повышает вероятность обнаружить антитела в сыворотке пациента, действительно страдающего глютеновой энтеропатией. Кроме того, тест на IgG-антитела оказывается особенно полезным при сочетании целиакии и наследственного дефицита иммуноглобулина А, которое наблюдается в нашем клиническом случае (по данным статистики в 2–3% случаев глютеновой энтеропатии).

*Литература:*

Pelkowski T.D., Viera A.J. Celiac disease: diagnosis and management. Am Fam Physician 2014; 89; 99–105;

Krishnareddy S., Lewis S.K., Green P.H. Dermatitis herpetiformis: clinical presentations are independent of manifestations of celiac disease. Am J Clin Dermatol 2014; 15; 51–56.

*Зайцева Наталья Сергеевна  
Ростовский государственный  
медицинский университет  
344012 Ростов-на-Дону  
E-mail: n.zaitseva@list.ru*

РАЗНОНАПРАВЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ  
НЕЙРОНАЛЬНОЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА  
НА ФОРМИРОВАНИЕ ЗАЩИТНОГО БИКАРБОНАТНОГО БАРЬЕРА  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

В. А. Золотарев, Ю. В. Андреева, Л. В. Силин, Р. П. Хропычева

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург*

Сравнительно небольшое количество бикарбонатов, секретируемых в слой слизи на поверхности желудочного эпителия, нейтрализует диффундирующую из полости желудка кислоту, формируя главный в условиях физиологической нормы элемент адаптивной гастропротекции. При этом скорость секреции  $\text{HCO}_3^-$  существенно увеличивается при действии на слизистую оболочку желудка (СОЖ) потенциально ульцерогенных химических раздражителей (слабых ирритантов). Зависимость секреции бикарбонатов от синтеза простагландинов в СОЖ хорошо изучена, в то время как роль нитрической системы до сих пор не ясна. В то же время известно, что изоформы кальций-кальмодулин-зависимой конститутивной синтазы оксида азота (*NOS*), а именно, эндотелиальная (*eNOS*) и нейрональная (*nNOS*), экспрессируются практически во всех типах клеток желудочного эпителия, и наибольшая иммунореактивность *NOS* отмечается именно в поверхностных эпителиальных клетках, продуцирующих  $\text{HCO}_3^-$ .

Целью исследования была оценка роли *nNOS* и *eNOS* в регуляции продукции бикарбонатов, вызванной непродолжительной слабой ирритацией СОЖ, а также выявление связи нитрических механизмов с активацией потенциалчувствительных катионных каналов подсемейства *V1* (*TRPV1*) на афферентных нервных окончаниях и синтезом простагландинов.

Концентрация  $\text{HCO}_3^-$  в полости перфузата желудка наркотизированных крыс рассчитывалась на основе измеренных значений  $\text{pH}/\text{PCO}_2$ . Селективный блокатор *nNOS in vivo*, 7-нитроиндазол (7-NI), а также неселективный блокатор *nNOS* и *eNOS*, NG-нитро-L-аргинин (*L-NNA*), вводились в спланхничный кровоток с помощью ретроградной инъекции в селезеночную артерию (1 мг/кг). В опытах также применялось внутривенное введение блокатора протонного насоса обкладочных клеток омепразола (ОМЕ, 10 мг/кг), неселективного блокатора циклооксигеназы индометацина (ИНД, 5 мг/кг) и блокатора *TRPV1* капсазепина (КПЗП, 0.2 мг/кг).

Раздражение СОЖ с помощью 20-минутной полостной перфузии желудка *in situ* подкисленным гипертоническим раствором (1 М NaCl, pH 2.0) вызывало значительное увеличение секреции  $\text{HCO}_3^-$  как в нормацидном состоянии, так и после подавления секреции кислоты ОМЕ. В нормацидном состоянии вызванная ирритацией секреция  $\text{HCO}_3^-$  угнеталась 7-NI, но не менялась под действием *L-NNA*. Эффект 7-NI (но не *L-NNA*) устранялся ИНД, который сам

по себе также угнетал секрецию  $\text{HCO}_3^-$ . На фоне ОМЕ продукция  $\text{HCO}_3^-$  уменьшалась в равной мере как под действием 7-NI, так и *L-NNA*. В нормацидном состоянии КПЗП устранял угнетающий эффект 7-NI, усиливая вызванную ирритацией секрецию  $\text{HCO}_3^-$ . В то же время КПЗП ослаблял секреторный ответ в присутствии *L-NNA*.

Поскольку неселективный блокатор *sNOS* (*L-NNA*) и селективный *in vivo* блокатор *nNOS* (7-NI) обладают сходной фармакодинамикой и фармакокинетикой, можно теоретически рассчитать вклад *eNOS*, допустив, что эффекты *eNOS* и *nNOS* аддитивны. Исходя из этого, можно полагать, что активация *eNOS*, либо *nNOS* оказывает противоположное действие на желудочную секрецию бикарбонатов, вызванную ирритацией. Продукция  $\text{HCO}_3^-$  в ответ на ирритацию СОЖ связана преимущественно с действием интрамуральной *nNOS*, эффект которой практически полностью реализуется через взаимодействие с ЦОГ. Стимуляция *eNOS* в нормацидном состоянии, напротив, ослабляет секрецию  $\text{HCO}_3^-$ . Роль *nNOS* в управлении стимулированной продукцией  $\text{HCO}_3^-$  не зависит от секреции кислоты в желудке, в то время как в эффективность *eNOS* теоретически уменьшается на фоне действия ОМЕ. При этом активация и *nNOS*, и *eNOS* во время ирритации СОЖ связана с возбуждением *TRPV1*.

*Золотарев Василий Авенирович  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
E-mail: basil@infran.ru*

ОТ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ – К ГЕНОНЕРВИЗМУ

А. И. Клиорин

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
Санкт-Петербург*

Обращаясь к деятельности выдающегося ученого, естественно стремиться выйти и за пределы оценок его непосредственных творческих достижений. Александр Михайлович Уголев глубоко и многосторонне изучал проблемы гастроэнтерологии – как ее современный уровень, так и прошлые достижения. В частности, он очень высоко ценил юношескую работу «Антипепсинъ въ низшихъ растительныхъ организмахъ и его биологическое значение для чело- века» (1906) моего учителя Н.И. Красногорского.

В деятельности ученого важно не только его непосредственное творчество, но и отношение к деятельности коллег, ее оценка. А.М. Уголев и его сотрудник, исключительно одаренный, как человек и как ученый, Наталья Николаевна Иезуитова, обращались и к нашим работам. Более других их интересовали

данные, опубликованные в монографии «Ожирение в детском возрасте» (1978; 1989), впервые показавшей аналогию этого заболевания с процессом старения. Значительно позднее наших публикаций эта аналогия нашла подтверждение в доказательствах при ожирении укорочения теломер и выявлении ранних атеросклеротических поражений сосудов.

Ряд фактов, полученных при выполнении нами этой работы, показал особое значение в патогенезе и картине ожирения изменений со стороны нервной системы. Соответственно, возникла потребность рассмотреть развитие отечественной концепции, определенной И.П. Павловым, как «нервизм». Здесь следует отметить, что не только в нашей стране, но и за рубежом (в переводе) учитывается определение сущности нервизма, представленное, В.Н. Черниговским.

Формулирование И.П. Павловым концепции нервизма явилось итогом блестящих работ Ивана Михайловича Сеченова, Филиппа Владимировича Овсянникова, Ильи Фаддеевича Циона, Ивана Романовича Тарханова и, наконец, самого И.П. Павлова, автора термина и понятия «нервизм». Происхождение этих работ поначалу в Санкт-Петербургском университете, а затем главным образом в Военно-Медицинской академии – убедительные показатели весьма высокого уровня организации и деятельности этих учреждений. Далее следует обратить внимание на широкое разнообразие по признаку национальности и социального положения упомянутых выдающихся ученых. Это означает, что определяющим моментом в развитии и занятии высокого положения в соответствующих учреждениях являлся талант ученого. Не пытаясь исчерпывающе рассмотреть этот вопрос, нельзя оставить в стороне имевшую место прекрасную осведомленность наших ученых в творчестве западных физиологов (Франсуа Мажанди, Клод Бернар и др.), благотворную деятельность Александра Петровича Ольденбургского, в частности открывшего Институт экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге.

«Павловская сессия» (28 июня–4 июля 1950 г.) нанесла двусторонний ущерб отечественной физиологии, поначалу затормозив другие направления исследования, а далее, вызвав отрицательное отношение к самому нервизму. Однако проблема роли нервной системы в функциях организма, естественно, не потеряла значения. Напротив, на современном этапе развития науки она способна приносить выдающиеся результаты, особенно – в несколько преобразованном виде, обозначаемом нами, как генонервизм.

До блестящих открытий молекулярной генетики регулирующая и контролирующая роль нервной системы рассматривалась изолированно от соответствующих функций генома. В настоящее время очевидно теснейшее взаимодействие нервной системы и генетического аппарата нейронов, фактически представляющих единую систему.

Истоки генонервизма можно видеть в трудах школы И.П. Павлова, в частности Н.И. Красногорского. Имеются основания говорить о павловской школе в педиатрии, созданной Н.И. Красногорским. За рубежом это физиологическое

направление было представлено Адальбертом Черни, с которым Николай Иванович Красногорский сотрудничал.

Здесь нет надобности раскрывать значение исследований Н.И. Красногорского высшей нервной деятельности ребенка, Однако мне представляется, что наследие Николая Ивановича в этой области, хотя и не забыто, в настоящее время недооценивается, как педиатрами, так и нейрофизиологами. Вместе с тем есть необходимость напомнить о забытых весьма эффективных исследованиях И.И. Канаева МЗ близнецов в лаборатории Н.И. Красногорского. Таким образом, «генетический компонент» имелся уже в трудах этой лаборатории.

Николай Иванович пропагандировал физиологическое мышление у постели больного. Очевидна также необходимость и эффективность генонервистского, биохимического, антропологического и т.д. мышления. Эти сложные задачи решаемы уже на основе современных технических и информационных достижений. Их эффективность далее будет возрастать.

*Клиорин Александр Ильич  
Военно-медицинская академия  
им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

## РОЛЬ НЕДОСТАТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ И ИЗБЫТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ПОВАРЕННОЙ СОЛИ В ОРГАНИЗМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ЛИНИИ SHR

Н. З. Ключева, Е. Д. Руденко

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург*

Имеются данные, что эти два фактора влияют на развитие и протекание гипертонической болезни у людей и экспериментальных животных, таких как крысы со спонтанной гипертонией (линии SHR). Недостаток экзогенного кальция вызывает у животных с генетически детерминированными нарушениями его обмена в клетке заметные изменения в функционировании различных систем и тканей. При недостатке кальция в диете в материнском поколении такие изменения проявляются уже в раннем постнатальном онтогенезе. Дефицит кальция ухудшает развитие новорожденных детёнышей, уменьшает выживаемость потомства и характеристики развития. Несколько позже у животных со спонтанной гипертонией происходит открытие глаз и появление шерстяного покрова, совпадающие с началом включения механизмов восприятия звуковых и двигательных стимулов. Следует отметить, что у гипертонивных крыс была очень велика смертность в раннем постнатальном онтогенезе.

Мы также исследовали, каким образом дефицит экзогенного кальция (длительное потребление маломинерализованной питьевой воды) может влиять на процессы, происходящие в клетке при развитии артериальной гипертензии (АГ), особенно на те из них, что связаны с кальций-зависимыми каскадами внутриклеточного сигнала. Известно, что протеинкиназа C (ПКС) является одним из ключевых ферментов таких каскадов. Поэтому мы исследовали уровень обмена нейроспецифических белков основных субстратов протеинкиназы C NAP-22 и GAP-43 в раннем постнатальном онтогенезе. Уровень обмена этих белков отражает интенсивность формирования нейрональных сетей в головном мозге крыс в раннем постнатальном онтогенезе. В теменной коре крысят со спонтанной гипертензией уровень белка NAP-22 заметно повышался при дефиците кальция, что прослеживается во всём охваченном возрастном диапазоне до 30 дней, что свидетельствует о связи между дефицитом кальция в диете и уровнем обмена белков, основных субстратов ПКС. Сходным образом изменялся и уровень обмена белка GAP-43. Именно это может быть связано с ухудшением развития животных в раннем постнатальном онтогенезе. Таким образом, при недостатке кальция в диете возникают неблагоприятные изменения не только в ГМК сосудистой стенки, но и в других тканях, например, в нейронах головного мозга.

Общеизвестно, что высокий уровень потребления хлорида натрия вызывает повышение артериального давления у большинства людей с гипертонией и животных со спонтанной гипертензией. Реакции организма на потребление соли могут варьировать в зависимости от других компонентов диеты, например, низкое потребление калия и кальция увеличивает сольчувствительность, а высокое, наоборот, ослабляет развитие сольчувствительной гипертензии, что показано на некоторых животных моделях. На животных моделях с генетической предрасположенностью к гипертензии показан генетический характер сольчувствительности. Основным механизмом воздействия солевой нагрузки при гипертензии – снижение эффективности выведения натрия почками. Уменьшение потребления соли на 3 г/день могло бы почти в два раза снизить количество заболеваний сердечно-сосудистой системы. Молекулярные механизмы, участвующие в изменении функционирования клеток в разных органах и тканях, изучены ещё недостаточно.

Поэтому на экспериментальной модели крыс со спонтанной гипертензией (линии SHR) мы исследовали влияние солевой нагрузки на уровень артериального давления и метаболизм тех же белков – основных субстратов протеинкиназы C в некоторых структурах головного мозга и в почках. У взрослых самцов крыс линии SHR солевая нагрузка не вызывала дополнительного роста давления, но в этих условиях у них наблюдались выраженные изменения обмена белка NAP-22. В тканях головного мозга (теменная кора и гиппокамп) снижался уровень экспрессии мРНК NAP-22. В соответствии с этим уменьшалось количество агрегированного и неагрегированного белка NAP-22 в цитозоле нейронов.

Особый интерес представляли изменения метаболизма белка NAP-22 в почках, так как в отличие от GAP-43 и MARCKS (других нейрорегуляторных белков – основных субстратов ПКС), он экспрессируется и в этом органе тоже. В отличие от тканей головного мозга, солевая нагрузка вызывала достоверное увеличение уровня мРНК NAP-22 в почках и параллельно с этим рост содержания его в цитозоле, определяемого методом электрофореза.

То есть солевая нагрузка не вызывала у крыс с низкорениновой формой АГ дополнительного роста артериального давления, но приводила к ярко выраженным изменениям обмена рассматриваемых белков в различных органах и тканях.

Известно, что оба диетарных фактора оказывают неблагоприятное влияние на формирование артериальной гипертензии у людей и экспериментальных животных. Наши исследования позволяют уточнить механизмы их воздействия. Дефицит кальция, наряду с выраженными эффектами на клеточном уровне, может вызывать дополнительное увеличение артериального давления, и внутриклеточные изменения в таких условиях вызываются, скорее всего, накоплением несвязанного кальция в цитозоле ГМК сосудистой стенки и других клеток.

Избыток хлорида натрия приводит к накоплению натрия в межклеточной жидкости, что изменяет условия функционирования трансмембранного транспорта ионов, в том числе и АТФаз в почках, что дополнительно нарушает экскрецию натрия и увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Оба эти фактора независимо влияют на процессы, происходящие в клетках, в том числе и на каскады внутриклеточного сигнала. Таким образом, вопрос о роли диеты в патогенезе АГ является чрезвычайно важным как с точки зрения фундаментальных проблем, так и с точки зрения профилактики и ранней диагностики этого класса заболеваний.

*Клюева Наталья Зиновьевна  
Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН  
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
E-mail: natklueva@mail.ru*

ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ  
ГИДРОЛИЗА И ВСАСЫВАНИЯ ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВ  
В КЛИНИЧЕСКОЙ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Ю. К. Ковалёнок, А. П. Курдеко, Г. Г. Щербаков, А. В. Яшин  
Витебская государственная академия ветеринарной медицины  
Республика Беларусь

Санкт-Петербургская государственная академия  
ветеринарной медицины

Исследование пищеварения и количественная оценка всасывания нутриентов из пищеварительного тракта человека и животных имеют длительную историю. Методы изучения этих процессов постоянно эволюционируют, имея в своей основе научное наследие, они дополняются и модифицируются с учетом прогресса в этой области. Методология количественной оценки всасывания нутриентов отличается некоторым разнообразием (*in vivo*, *in situ* и *in vitro*) и служат предметом научных диспутов.

Изучение всасываемости в условиях *in vivo* и *in situ* при неповрежденных кровеносной, гормональной и нервной системах, несомненно, более физиологичны [1]. Огромное многообразие и сложность различных факторов, которые в таких условиях эксперимента необходимо учитывать, значительно (а иногда критично) затрудняют их использование.

Вариативность методических подходов в данном контексте являются возможным источником несогласующихся, противоречивых или неоднозначно интерпретируемых данных. Закономерности, установленные в одних условиях эксперимента, могут не подтверждаться в других [4]. В этой связи представляется актуальным дальнейшее конструирование возможных моделей изучения всасывания веществ, что может дополнить основу знаний всасываемости у животных нутриентов рациона в норме и при патологии.

Работа проводилась в Лаборатории физиологии питания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» и УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». В указанных учреждениях проведен комплекс работ по созданию устройства, позволяющего в условиях *in vitro* оценивать всасываемость веществ кишечником животных [2]. В основу модели положен принцип изучения всасываемости веществ на изолированном из организма кишечном сегменте, исходные положения которого и возможную концепцию построения моделей подобного типа выдвинул крупнейший представитель Павловской школы нутрициологии, человек, открывший миру мембранное пищеварение – Александр Михайлович Уголев.

Сконструированное устройство представляет собой систему камер, в которые помещаются участки тонкой кишки. В устройстве, посредством циркуляционного термостата поддерживается постоянная температура, характерная

для тела здоровых животных. Используемый участок кишки выворачивается слизистой оболочкой наружу и помещается в специальную рабочую камеру прибора, которая снаружи заполняется раствором испытуемого вещества в известной концентрации. Внутрь кишки, со стороны серозной оболочки, помещается вещество-растворитель. Эксперимент осуществляется в условиях аэрации.

В настоящей работе представлен фрагмент исследований с использованием в качестве испытуемых веществ Cu, Zn, Co и Fe в солевой и хелатных формах, которые растворяли в 0,9% NaCl, концентрация раствора рассчитывалась исходя из уровня элемента в химусе. О всасываемости судили по разности количеств веществ в мукозной и серозной жидкостях, уровню в кишечной стенке, контрольных растворах и тканях кишечника.

Количественное определение элемента в растворах и тканях осуществляли методом ICP-MS используя спектрометр «Varian ICP-810-MS». При подготовке биоматериала к исследованию использовали метод «мокрой» минерализации до полного разложения пробы с помощью микроволновой печи «Mars Xpress», фирмы «СЕМ corporation», США. Процедуры биометрического анализа полученных данных осуществляли с помощью статистических пакетов SAS 9.2, STATISTICA 9 и SPSS-19.

Результаты исследований показали, что инкубация участков тощей кишки животных в растворах испытуемых веществ, привела к существенному перераспределению содержания элементов в опытных образцах растворов и кишки. Так, в данной серии опытов мы получили подтверждение ранее выдвинутому предположению [3] о крайне низкой степени транскишечного транспорта испытуемых элементов как в солевой (0,1–0,8%), так и хелатной (0,16–1,5%) формах.

Вместе с тем форма элемента оказалось значимым ( $p < 0,05–0,01$ ) фактором, влияющим на процесс кишечного транспорта. Так, уровень Cu в мукозном растворе после экспозиции устройства варьировал в 95% ДИ от 2,66 до 3,70 мг/кг (солевая форма) и от 2,74 до 3,42 мг/кг (хелатная форма), что на 33,8 и 40,7% (соответственно) ниже соответствующих значений исходного (контрольного) уровня. При этом количество Cu в кишечной стенке после экспозиции устройства возросло существенно – на 195 и 256% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Концентрация цинка в кишке после ее инкубации балансировала в 95% ДИ от 71,6 до 89,8 мг/кг (солевая форма испытуемого элемента) и от 100,8 до 125,2% (хелатная форма), что на 262 и 329% было выше ( $p < 0,001$ ) в сравнении с исходными значениями. Данные изменения в накоплении цинка кишечной стенкой сопоставимы с уменьшением на 29,8 и 37,6% (соответственно) уровня элемента в мукозном растворе в сравнении с контрольными его значениями. Сравнительный межгрупповой анализ элемента в кишечной ткани позволил установить более высокое (на 40%,  $p < 0,01$ ) содержание Zn в кишечных тканях после их инкубации в хелатном растворе.

Исследованиями отмечена более низкая степень кишечного поглощения кобальта в сравнении с другими испытуемыми минералами. Так, после рабочей

экспозиции устройства концентрация кобальта в кишечной ткани варьировала в 95% ДИ от 0,037 до 0,047 мг/кг (солевая форма) и от 0,048 до 0,062 мг/кг (хелатная форма), что превышало ( $p < 0,01$ ) исходный уровень на 147 и 162% соответственно. Надо отметить, что в контрольном растворе исходная концентрация обсуждаемого элемента уменьшилась на 6,7 и 20,2% соответственно, а уровень его в серозном растворе варьировал в 0,9–1,2% диапазоне от такового в контроле и был (в сравнительном аспекте) наименьшим.

Уровень железа в контрольных растворах веществ после экспозиции устройства уменьшился на 24,8 и 26,6% (солевая и хелатная формы соответственно), что логично с пропорциональным возрастанием ( $p < 0,001$ ) уровня элемента в кишке после ее инкубации на 211 и 292%. Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что сравнительно низкая степень вариативности индивидуальных цифровых значений в выборках по солевой (95% ДИ от 58,1 до 73,3 мг/кг) и хелатной (95% ДИ от 95,7 до 120,3 мг/кг) формам позволили получить высокую ( $p < 0,001$ ) степень итоговых межгрупповых различий по уровню элемента в кишке.

Таким образом, уменьшение количеств исследуемых вещества в испытуемом мукозном растворе и кратное увеличение их концентраций в самой кишечной стенке может рассматриваться как убедительное доказательство функциональной состоятельности разработанного устройства как модельного для изучения всасываемости веществ у сельскохозяйственных животных. Хелатные формы микроэлементов, в сравнении с солевыми всасываются в статистически значимо больших количествах.

#### *Литература:*

- [1] Всасывание и секреция в тонкой кишке: субмикроскопические аспекты / И. А. Морозов [и др.]; АМН СССР. – М. : Медицина, 1988. – 224 с.
- [2] Ковалёнок, Ю.К. Устройство для изучения всасываемости веществ кишечником животных / Ю.К. Коваленок // Международный вестник ветеринарии. – 2012. – № 1. – С. 16-20.
- [3] Ковалёнок, Ю. К. Механизмы всасывания микроэлементов кишечником жвачных в условиях *in vitro* / Ю. К. Коваленок // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины. – Казань, 2012. – Т. 211. – С. 269–274.
- [4] Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: Элементы современного функционализма / А. М. Уголев. – Л.: Наука, 1985. – 544 с.

*Ковалёнок Юрий Казимирович  
Витебская государственная академия  
ветеринарной медицины  
Республика Беларусь, 210026 Витебск  
ул. Доватора, 7/11  
E-mail: kovalionok@gmail.com*

## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ПОВРЕЖДЕНИЯ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИНДОМЕТАЦИНОМ

О. П. Комкова, О. Ю. Морозова

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург*

Нестероидные противовоспалительные препараты оказывают побочное влияние не только на желудок, но также на тонкую кишку и другие системы организма. Согласно нашим данным, однократное введение кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) защищает слизистую оболочку желудка от образования эрозий, индуцированных индометацином. Цель настоящей работы заключалась в исследовании эффектов хронического стресса на эрозивные повреждения желудочно-кишечного тракта, возникающие после введения индометацина, а также влияние КРФ на образование эрозий в желудке в условиях хронического стресса. Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Спрейг-Доули (масса тела в начале экспериментов 200–230 г). Крыс ежедневно подвергали иммобилизации по 1 часу в течение 14 дней. Иммобилизация осуществлялась с помощью пластиковых пеналов с двумя различными диаметрами, что позволяло создавать умеренную и жесткую иммобилизацию. При исследовании язвообразования в слизистой оболочке желудка в качестве стрессора использовали как умеренную, так и жесткую иммобилизацию, при исследовании повреждений в тонкой кишке использовали только жесткую иммобилизацию. В качестве контроля служили крысы, которые не подвергались хроническому стрессу. На 15-й день после начала иммобилизации предварительно голодавшим в течение 24 часов крысам вводили индометацин в дозе 35 мг/кг (подкожно). Крыс декапитировали через 4 часа (для оценки образования эрозий в желудке) или спустя 2 или 3 дня после введения индометацина (для исследования состояния тонкого кишечника), в последнем случае кормление крыс возобновлялось через 4 часа после введения индометацина. Во всех экспериментах оценивали образование эрозий в желудке и кишечнике, уровень кортикостерона и глюкозы в крови, массу тимуса, надпочечников и селезенки. Массу тела крыс измеряли в течение всего эксперимента. Для исследования гастропротективного действия КРФ в условиях хронического стресса, в специальной серии экспериментов однократно вводили КРФ или его растворитель – в дозе 2,5 мг/кг, (внутрибрюшинно, за 30 минут до введения индометацина) хронически стрессированным или контрольным крысам. Согласно полученным данным, ежедневно предъявляемый жесткий хронический стрессор в течение 1 часа приводил к уменьшению площади эрозий, индуцированных индометацином. Однако ежедневное стрессирование в течение 1 часа умеренной иммобилизацией не влияло на образование эрозий в слизистой оболочке желудка после введения индометацина. Следует отметить, что удлинение периода еже-

дневного стрессирования умеренной иммобилизацией до 4 часов также не влияло на образование эрозий, индуцированных индометацином. Введение КРФ перед индометацином не оказывало влияния на площадь эрозий в желудке, как у контрольных крыс, так и у хронически стрессированных животных. Через 2 и 3 дня после введения индометацина в кишечнике наблюдались интенсивные поражения, причем на 2-й день контрольная группа крыс и группа с хроническим стрессом не отличались по интенсивности повреждений, однако на 3-й день наблюдалось уменьшение воспаления в кишечнике у хронически стрессированных крыс и уменьшалось развитие всех типов повреждений. Хронический стресс приводил к уменьшению массы тела и гипертрофии надпочечников на 3-й день после введения индометацина. Таким образом, хронический стресс (1-часовая иммобилизация в течение 14 дней) приводил к ослаблению ulcerогенного действия индометацина на желудок только в случае жесткой иммобилизации крыс и к ослаблению всех типов язвенных повреждений в тонком кишечнике на 3-й день после введения индометацина.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы ПРАН 1.26П.*

*Морозова Ольга Юрьевна  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
E-mail: olga\_morozova\_68@mail.ru*

#### ТИПЫ ПИТАНИЯ И ПИЩЕВАРЕНИЯ НА РАННИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА (РАЗВИТИЕ НАУЧНОГО НАСЛЕДИЯ А.М. УГОЛЕВА)

Г. Ф. Коротко

*Краевая клиническая больница № 2  
Краснодар*

Представлены результаты исследования гидролитических свойств (трипсиноген, пепсиноген, амилаза, липаза) околоплодных вод 65 родильниц, грудного молока на протяжении одного года лактации более 100 кормящих грудным молоком матерей и пищеварительных секретов на ранних этапах онтогенеза человека.

По результатам исследования, ранее выполненных работ и в развитие концепции А.М. Уголева о закономерностях онтогенеза системы пищеварения сделано заключение, что в индивидуальном пре- и постнатальном развитии человека совмещены и последовательно сменяются типы питания (гистотрофия, гемотрофия, амниотрофия, лактотрофия, дефинитивное питание) и обеспечивающего его пищеварения (аутолитическое, собственное). С развитием

у плода во второй половине беременности пищеварительного тракта происходит поглощение амниотической жидкости, содержащей нутриенты, гидролиз которых происходит посредством внутриклеточного и мембранного пищеварения ферментами тонкой кишки, полостное пищеварение – ферментами околоплодных вод и специфическими фетальными ферментами желудочно-кишечного тракта по типу индуцированного аутолитического и собственного пищеварения, в разной мере представленных по срокам гестации. Амниотрофия играет трофогенную роль для пищеварительного тракта плода, в том числе для многофункциональных эпителиоцитов слизистой оболочки, подготавливая его к лактотрофии младенца.

В ранние сроки молочного вскармливания ребенка доминирующим является аутолитическое индуцированное пищеварение, в разной мере представленное в гидролизе липидов и казеина, лактоза гидролизует по типу собственного кишечного пищеварения. Ферментативная активность грудного молока с увеличением срока лактации снижается неравномерно в зависимости от вида гидролаз, их концентрации в первый месяц лактации, возраста лактирующей матери. С уменьшением и практической утратой ферментативной активности гидролаз грудного молока, при переходе на смешанное вскармливание ферментные индукторы реализуют собственное пищеварение ребенка. Фетальные гидролазы отличаются субстратной специфичностью и оптимумами среды гидролиза от таковых взрослого организма.

Смешанное и искусственное вскармливание ребенка повышает секреторную, в том числе ферментовыделительную деятельность пищеварительных желез, адаптивно изменяются свойства гидролаз их секретов. Это определяет возможность собственного пищеварения, готовность к пожизненному дефинитивному питанию ребенка и взрослого человека.

*Коротко Геннадий Феодосьевич  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»  
350012 Краснодар, ул. Красных партизан, 6, корп. 2  
E-mail: korotko@rambler.ru*

#### АДАПТАЦИЯ СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ К ВЫСОКОМУ УРОВНЮ ПОВСЕДНЕВНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

А. П. Кузнецов, Л. Н. Смелышева

*Курганский государственный университет*

У лиц с различным уровнем повседневной двигательной активности исследовалась секреторная функция желудка и поджелудочной железы методом гас-

трального и гастродуоденального зондирования в покое и после выполнения велоэргометрической нагрузки продолжительностью 30 и 60 минут и объемом 36900 и 73800 *кжм*. В качестве модели различного уровня повседневной двигательной нагрузки были взяты занятия велосипедным спортом, легкой атлетикой и борьбой, где градация интенсивности, объема и характер мышечных нагрузок поддается учету и классификации. В исследовании приняли участие мастера спорта ( $n=30$ ), кандидаты в мастера спорта ( $n=26$ ), и испытуемые контрольной группы (занимались физической культурой только на учебных занятиях два раза в неделю по 1,5 часа,  $n=20$ ).

Проведенные исследования позволяют считать, что уровень повседневной двигательной активности со свойственными ему метаболическими реакциями и нейрогуморальными механизмами регуляции функций организма лежит в основе адаптационных перестроек в деятельности секреторного аппарата желудка и поджелудочной железы. Использование различных по силе стимуляторов желудочной (пентагастрин 6 *мкг/кг*, гистамин 0,018, 0,011 *мг/кг* и 10%-й отвар сухой капусты в объеме 200 *мл*) и панкреатической (секретин, холицистокинин-панкреозимин 1,5 *ед/кг*, 0,5%-й раствор соляной кислоты в объеме 30 *мл*) секреции позволило установить, что у людей с высоким уровнем повседневной двигательной активности наблюдается повышение реактивности секреторного аппарата желудка и поджелудочной железы в ответ на субмаксимальные раздражители. Биологическая целесообразность такой формы адаптации пищеварительных желез к действию субмаксимальных раздражителей (каковыми являются большинство питательных веществ) очевидна. Высокая реактивность пищеварительных желез позволяет за короткий временной промежуток обеспечить гидролитическое расщепление значительного количества пищевых веществ. А это особенно важно при высоком уровне энергетического обмена, который имеет место при высоком уровне двигательной активности. Известно, что калорийность суточного рациона у активно тренирующихся спортсменов (велосипедисты) может достигать 9000 *ккал* вместо 2400–3000 *ккал* у лиц, не занимающихся спортом (А.П. Кузнецов, 1997, 2004).

Увеличение реактивности секреторного аппарата желудка (в большей мере) и поджелудочной железы (в меньшей мере) на субмаксимальные раздражители в условиях мышечного покоя обеспечивается нейроэндокринным комплексом, включающим усиление тонуса парасимпатической нервной системы, увеличение продукции инсулина и количества *G-* и *Ecl*-клеток в слизистой антрального отдела и тела желудка, продуцирующих гастрин и гистамин.

Повышенная чувствительность пищеварительных желез у испытуемых с высоким уровнем повседневной двигательной активности наблюдалась не только к действию субмаксимальных стимуляторов этих желез, но и к действию факторов, вызывающих ингибирование функциональной активности секреторного аппарата. Исследование с введением в двенадцатиперстную кишку раствора соляной кислоты позволили установить четкую закономерность: чем выше исходный уровень желудочной секреции (по объему секрета, дебиту соляной кислоты, электролитов, ферментов и протеолитической активности)

при субмаксимальной стимуляции желудочных желез, тем сильнее у этих испытуемых тормозной эффект при ацидификации двенадцатиперстной кишки раствором соляной кислоты на желудочную секрецию.

Наличие такого универсального механизма повышенной чувствительности секреторного аппарата желудка к действию субмаксимальных стимуляторов и ингибиторов желудочной секреции обеспечивает возможность оперативного регулирования гидролиза питательных веществ в желудке и двенадцатиперстной кишке. Это особенно важно в условиях гипердинамии, когда высокие энергозатраты сочетаются повышенным потреблением питательных веществ.

*Кузнецов Александр Павлович  
Курганский государственный университет  
Курган, ул. Советская, 63, каб. 116  
E-mail: Kuznecovap1947@yandex.ru*

## РОЛЬ УНИВЕРСАЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БЛОКОВ В ЭВОЛЮЦИИ ПРОЦЕССОВ ЭКЗОТРОФИИ У ПОЗВОНОЧНЫХ

В. В. Кузьмина

*Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанова РАН  
Борок, Ярославская обл.*

Как известно, экзотрофия – совокупность процессов, обеспечивающих поиск, поглощение и начальные этапы ассимиляции пищи, включающая три основных этапа: питание, пищеварение и всасывание.

Первые челюстные позвоночные – рыбы. Предки рыб появились в раннем кембрии приблизительно 530 млн лет тому назад. Костные рыбы возникли в конце силур – начале девона около 415 млн лет назад. Появление хрящевых рыб (акул, скатов и химер) относят к середине девона (около 395 млн лет назад). Наиболее многочисленные в настоящее время **костистые рыбы** (приблизительно 20 тысяч видов) появились около 230 млн лет тому назад. Сопоставление механизмов усвоения нутриентов и регуляции процессов экзотрофии, свидетельствует об их значительном сходстве у рыб и млекопитающих.

Согласно представлениям А.М. Уголева, эволюция функций и функциональная эволюция невозможны без рекомбинации и транспозиции универсальных функциональных блоков (УФБ) – молекул и надмолекулярных комплексов, близких или идентичных у организмов, стоящих на разных уровнях эволюционной лестницы.

Потребление пищи животными и человеком включает ряд сложных поведенческих актов, контролирующихся различными системами мозга – гипоталамусом, лимбической системой, гиппокампом и другими на основании



сигналов, поступающих из внешней и внутренней среды. Сопоставление структурно-функциональной организации сенсорных систем, связанных с обеспечением поиска и поглощения объектов питания у рыб и млекопитающих (зрительный анализатор, обонятельная, вкусовая и слуховая системы), свидетельствует о значительной близости структурной организации их тканей, а также функциональных характеристик универсальных функциональных блоков на фоне анатомических различий.

Вместе с тем у рыб наблюдается меньшая специализация и более широкая локализация некоторых идентичных универсальных функциональных блоков, а также наличие электрорецепции, наружной вкусовой чувствительности и общего химического чувства, утраченных в процессе эволюции. В частности, значительные различия наблюдаются в организации вкусовой системы. У млекопитающих вкусовые почки (вторичные рецепторы), расположены на поверхности языка и глотки. Для рыб характерно разнообразие локализации универсальных функциональных блоков вкусовой системы, которая состоит из двух подсистем – экстра- и интраоральной, различающихся иннервацией и локализацией рецепторных полей. Экстраоральная система расположена в области губ, усиков, плавников и на поверхности тела. Вкусовые почки интраоральной системы расположены на языке, твердом и мягком небе, а также внутренней поверхности губ. Также у рыб выявлены аналогичные таковым млекопитающих универсальные функциональные блоки рецепторов, участвующих в анализе информации из внешней и внутренней среды, степень развития которых зависит от типа питания рыб.

Несмотря на существование значительных различий в структурной организации центральной и периферической нервной системы у рыб и млекопитающих, у тех и других присутствуют сигнальные молекулы и рецепторы, участвующие в анализе информации, поступающей из внешней и внутренней среды. У рыб и других позвоночных обнаружены идентичные гормоны и пептиды, в том числе интестинальные, участвующие в регуляции пищевого поведения и пищеварения: нейропептид Y, серотонин, холецистокинин, бомбезин, гастрин, секретин, холецистокинин, глюкагон, гастроингибирующий пептид (ГИП), вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), мотилин, бомбезин, церулеин и другие, а также клетки, иммунореактивные к нейропептиду Y, субстанции P, инсулину, серотонину, гастрину/холецистокинину, соматостатину, нейротензину, гистидин-изолейцину и другим сигнальным молекулам.

Помимо этого, у всех позвоночных близки закономерности пищеварения, включающие 5 типов – полостное, мембранное, внутриклеточное и симбионтное пищеварение, а также индуцированный аутолиз. У человека роль последнего была минимизирована в результате потребления термически обработанной пищи.

Важно отметить, что полостное и мембранное пищеварение у рыб и млекопитающих реализуют ферменты, близкие по структуре и субстратной специфичности (пепсин, трипсин, химо tripsин, пептидазы,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -амилаза, мальтаза, сахараза, липаза, эстераза, щелочная и кислая фосфатазы и другие).

Для некоторых специализированных видов позвоночных характерно наличие специфических ферментов, таких как целлюлаза, хитиназа, хитобиаза, альгиназа и другие. Внутриклеточное пищеварение осуществляется при участии идентичных ферментов цитозоля и лизосом, в которых разрушаются все типы химических связей. Видовые различия в уровне активности одноименных гидролаз и их характеристик у рыб и у млекопитающих обусловлены как разным количеством идентичных универсальных функциональных блоков, так и адаптивным изменением свойств одних и тех же универсальных функциональных блоков.

Универсальные функциональные блоки, осуществляющие индуцированный аутолиз и симбионтное пищеварение, являются наиболее древними. Это связано с тем, что присутствующие в различных тканях потенциальных жертв лизосомальные гидролазы, а также ферменты симбионтной микрофлоры появились у беспозвоночных и бактерий, возникших 600–400 млн лет тому назад. Если в реализации индуцированного аутолиза главную роль играют лизосомальные гидролазы тканей жертвы, наиболее эффективно функционирующие в зоне кислых значений pH, то ферменты аэробной и облигатной анаэробной микрофлоры, осуществляющие симбионтное пищеварение, функционируют в нейтральной и щелочной среде. При этом выявлены адаптации к условиям функционирования универсальных функциональных блоков тех и других.

У всех позвоночных существует два механизма транспорта нутриентов – макро- и микромолекулярный. Первый связан с переносом крупных молекул и надмолекулярных агрегаций по межклеточным каналам и щелям (персорбция), а также с их трансцеллюлярным переносом через плазматические мембраны и цитоплазму клеток с помощью фагоцитоза и пиноцитоза, или эндоцитоза, второй – с переносом различных ионов, аминокислот, сахаров, жирных кислот, а также пептидов с небольшой молекулярной массой. *Всасывание пищевых веществ с участием белков-переносчиков (облегченная диффузия и активный транспорт) характеризуется порогом насыщения, что обусловлено ограниченностью количества универсальных функциональных блоков – различных транспортеров (насосов, переносчиков, каналов и пор) в мембране энтероцитов. В кишечнике рыб и млекопитающих обнаружены идентичные транспортные белки, участвующие в переносе во внутреннюю среду организма гексоз и аминокислот. Так, в транспорте глюкозы через апикальную мембрану энтероцитов наиболее важную роль играет  $\text{Na}^+$ -зависимый транспортер глюкозы SGLT1. Через базолатеральную мембрану перенос глюкозы осуществляется транспортером GLUT2 посредством облегченной диффузии.* При этом у рыб доминируют процессы простой и облегченной диффузии, у млекопитающих – активный транспорт. Последнее, вероятно, обусловлено меньшим количеством транспортера SGLT1 на апикальной мембране, а также  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ -АТФазы на базолатеральных мембранах энтероцитов у рыб.

Таким образом, эволюция экзотрофии у позвоночных включала не только рекомбинацию и транспозицию универсальных функциональных блоков,

но также изменение в соотношении идентичных универсальных функциональных блоков, обеспечивающих различные этапы экзотрофии. Разное количество одноименных универсальных функциональных блоков у рыб и млекопитающих, по-видимому, обусловлено их существованием в разных средах – водной и наземной. Это связано с тем, что активная жизнь на поверхности Земли потребовала от наземных животных большего количества энергии для сопротивления силам гравитации.

Кузьмина Виктория Вадимовна  
Институт биологии внутренних вод  
им. И.Д. Папанина РАН  
152742 Борок, Ярославская обл.  
E-mail: vkuzmina@ibiw.yaroslavl.ru

#### ВЛИЯНИЕ pH НА АКТИВНОСТЬ ПРОТЕИНАЗ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РЫБ, ВЫРАЩИВАЕМЫХ В УСЛОВИЯХ АКВАКУЛЬТУРЫ

В. В. Кузьмина, Е. Г. Скворцова, К. А. Николаичев

Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН  
Борок, Ярославская обл.

Ярославская государственная сельскохозяйственная академия

Аквакультура в установках замкнутого водоснабжения, по сути, является технологией для выращивания рыб или других водных организмов с повторным использованием воды для целей производства. Данная технология основана на применении механических и биологических фильтров и может использоваться для выращивания любых объектов аквакультуры, например, рыб, креветок, двусторчатых моллюсков и т.д. (Брайнбалле Я., 2010). Самым популярным объектом индустриального рыбоводства является стерлядь *Acipenser ruthenus* L. Многие авторы называют её уникальной рыбой для выращивания в аквакультуре, так как этот вид – самый “скороспелый” среди осетровых, с короткими межнерестовыми интервалами (Чипинов В.Г. и др., 2006). В условиях ООО «Рыбоводный завод Ярославский» в первые годы после открытия выращивались также экзотические объекты рыбоводства, такие как страйбас *Morone saxatilis* (Walbaum) и бараммунди *Lates calcarifer* (Bloch).

Работа проведена на базе Лаборатории экологии рыб Института биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН в 2012–2014 гг. Объекты исследования – клинически здоровые двухлетки стерляди *Acipenser ruthenus* L. и полосатого окуня *Morone saxatilis* (Walbaum). Рыб получали в рыбоводном хозяйстве ООО «Рыбоводный завод Ярославский» (п. Дубки Ярославской обл.). Основные гидрохимические параметры воды соответствовали рыбохозяйственным нор-

мативам: температура воды – 22–26 °С, pH – 7.1–9.0, содержание кислорода – 3.5–10 мл/л. Сразу после поимки рыб помещали на лёд в морозильную сумку, а через 1 час переносили в морозильную камеру, где они хранились в течение нескольких суток при температуре -20 °С. Затем в морозильной сумке течение 4 часов рыб доставляли в Лабораторию экологии рыб ИБВВ РАН. Гомогенаты готовили при помощи стеклянного гомогенизатора, добавляя охлажденный до 2–4 °С раствор Рингера для холоднокровных животных (109 мМ NaCl, 1.9 мМ KCl, 1.1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0.84 мМ NaHCO<sub>3</sub>) в соотношении 1:99. После этого гомогенат доводили до соответствующих значений pH (для желудка в диапазоне 2–5; для кишечника – 5–10). Протеолитическую активность слизистой оболочки желудка (АП, преимущественно активность пепсина КФ 3.4.23.1), а также слизистой оболочки кишечника и пилорических придатков (АТ, преимущественно активность трипсина КФ 3.4.21.4; АХ, преимущественно активность химотрипсина КФ 3.4.21.1) определяли по приросту тирозина методом Энсона (Anson, 1938) в некоторой модификации. Для определения АП слизистой оболочки желудка и АХ кишечника в качестве субстрата использовали 1%-й раствор гемоглобина (pH 3.0 и 7.4 соответственно). Для определения АТ в пилорических придатках и кишечнике использовали 1%-й раствор казеина (pH 7.4), приготовленный на том же растворе Рингера. Кроме того, определяли АТ и АХ химуса, содержащего, помимо выше указанных гидролаз, металлопротеиназы энтеральной микробиоты (КФ 3.4.24).

Активность казеинлитических протеиназ слизистой оболочки кишечника и химуса у страйбаса при одних и тех же значениях pH выше, чем у стерляди. Это может быть обусловлено различиями по типу питания рыб этих видов: полосатый окунь – ихтиофаг, стерлядь – бентофаг (Поддубный, 1971). При этом активность протеиназ у первых, как правило, выше, чем у вторых (Fänge, Grove, 1979; Уголев, Кузьмина, 1993). Важно отметить, что при pH 7 и 8 уровень ферментативной активности химуса у страйбаса достоверно ( $p < 0.05$ ) выше по сравнению со слизистой. Известно, что pH-функция протеиназ химуса в значительной мере зависит от соотношения количества ферментов, синтезируемых рыбами, их объектами питания и энтеральной микробиотой, функционирующих в полости кишечника (Кузьмина и др., 2014). По всей вероятности, более высокая активность протеиназ химуса в этой зоне pH связана с высокой активностью протеиназ энтеральной микробиоты, оптимум pH действия которых находится в зоне нейтральных и щелочных значений pH (Антонов, 1983; Лубянскене и др., 1989; Kuz'mina et al., 2011; Кузьмина и др., 2014). Таким образом, на фоне общих закономерностей влияния pH на активность протеиназ, функционирующих в желудке и кишечнике, выявлены особенности, зависящие от структуры субстрата и стадии пищеварения у исследованных рыб. Наиболее существенные различия выявлены в зоне кислых значений pH. Максимум пепсиноподобной активности протеиназ слизистой оболочки желудка по гемоглобину и по казеину у стерляди отмечен при pH 2, слизистой оболочки кишечника и химуса и у стерляди, и у полосатого окуня – при pH 10. При pH 5 сохраняется 2.5% активности протеиназ слизистой оболочки и 42% содержи-

мого желудка по гемоглобину, а также 39 и 28% от максимальной активности по казеину соответственно. Относительная активность протеиназ слизистой оболочки кишечника стерляди при рН 5 варьирует в пределах 32–57%, химуса – 10–66% от максимальной активности в зависимости от субстрата и стадии пищеварения. У полосатого окуня при рН 5 сохраняется 20% от максимальной активности протеиназ и в химусе, и в слизистой оболочки кишечника.

*Литература:*

- Антонов В.К. Химия протеолиза – М.: Наука. 1983. – 367 с.
- Брайнбалле Я. Руководство по аквакультуре в установках замкнутого водоснабжения: Введение в новые экологические и высокопродуктивные замкнутые рыбо-водные системы. – Копенгаген: Еврофиш, 2010. – 70 с.
- Кузьмина В.В., Золотарева Г.В., Шептицкий В.А. Влияние рН на активность протеиназ слизистой оболочки кишечника, химуса и энтеральной микробиоты у рыб из Кучурганского водохранилища // Вопросы ихтиологии. – 2014. – Т. 54. – № 5. – С. 599-606.
- Лубянскене В., Вирбицкас Ю., Янкявичус К., Лясаускене Л., Грибаускене В., Тряпшене О., Юзоленене Ю., Ястюгенене Р., Бабянкас М., Янкаускас Р. Облигатный симбиоз микрофлоры пище-варительного тракта и организма. – Вильнюс: Мокслас, 1989. – 192 с.
- Поддубный А.Г. Экологическая топография популяций рыб в водохранилищах. Л.: Наука. 1971. 312 с.
- Уголев А.М., Кузьмина В.В. Пищеварительные процессы и адаптации у рыб. – СПб.: Гидрометео- издат, 1993. – 238 с.
- Чипинов В.Г. Доместикация производителей осетровых рыб на осетровых рыбободных заводах по воспроизводству // Вестн. Кабар.-Балкар. гос. ун-та. Биологические науки. – Нальчик: Кабар.-Балкар. ун-т, 2006. – С. 66–69.
- Anson M. The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin // J. Gen. Phys. – 1938. – Vol. 22. – P. 79–83.
- Fange R., Grove D. Digestion // In: Fish physiology (Eds. W.S. Hoar, D.J. Randall, J.R. Brett). – New York, San Francisco, London: Acad. Press, 1979. – Vol. 8. – P. 162–260.
- Kuz'mina V. V., Skvortsova E.G., Zolotareva G.V., Sheptitskiy V.A. Influence of pH upon the activity of glycosidases and proteinases of intestinal mucosa, chyme and microbiota in fish // Fish Physiol. Biochem. – 2011. – Vol. 37. – No 3. – P. 345–357.

*Скворцова Елена Гамеровна  
Ярославская государственная  
сельскохозяйственная академия  
150018 Ярославль, ул. 2-я Тутаевская, 6А  
E-mail: e.skvorcova@yarcx.ru*

АКТИВНОСТЬ  $\gamma$ -ГТТ В ПЕЧЕНИ ЧЕРНОМОРСКИХ РЫБ  
ИЗ ПРИБРЕЖНОЙ ЗОНЫ СЕВАСТОПОЛЯ

Н. С. Кузьмина

*Институт морских биологических исследований  
им. А.О. Ковалевского РАН  
Севастополь*

Проблемы питания и пищевых взаимоотношений рыб всегда имели важное значение. Методы изучения данного вопроса сводятся главным образом к анализу качественного состава кормовых объектов пищеварительного тракта, их доли как по массе, так и в общем пищевом комке. Индексы наполнения пищеварительного тракта, упитанности и жирность, темп роста – распространенные расчетные параметры физиологического состояния популяции, дополняющие информацию об обеспеченности рыб пищей. Исследование разнонаправленных эффектов влияния условий обитания всегда было сфокусировано в основном на анализе адаптивных свойств ихтиофауны от популяционного до тканевого уровней. Однако эти эффекты влияния экологического состояния водных объектов (в том числе кормовой базы) в первую очередь вызывают изменения в трансформации основных групп пищевых веществ, в частности, белковых компонентов пищи. Изучение пищевого рациона и механизмов трансформации пищи у черноморских рыб освещено в научной литературе слабо.

$\gamma$ -Глутамилтранспептидаза ( $\gamma$ ГТ) катализирует перенос  $\gamma$ -глутаминовой группы от пептидов (таких как глутатион) к другим аминокислотам.  $\gamma$ ГТ расщепляет значительные количества GSH (восстановленного глутатиона) и конъюгатов GSH в ходе цикла  $\gamma$ -глутамила.  $\gamma$ ГТ играет важную роль в метаболизме медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, канцерогенные и токсичные вещества, поэтому назначение на определение активности этого фермента у человека делают при подозрении на гепатит, холестаза, при алкоголизме, циррозе печени и др. Увеличение уровня у человека сывороточного  $\gamma$ ГТ происходит также из-за повреждения клеточной мембраны токсичными веществами (включая лекарственные препараты), ишемии, инфекции или прикрепления фермента к мембране клетки в результате поверхностно-активного действия желчных кислот.

В связи с этим мы задались целью оценить влияние биологических особенностей черноморской ихтиофауны, а также мест отлова, отличающихся уровнем загрязнения, на активность широко используемого в клинической биохимии фермента – гамма-глутаминтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТТ) как возможного биомаркера состояния рыб.

Для этого были проанализированы массовые в прибрежных ловах черноморские рыбы, отловленные в бухтах Александровская, Карантинная, Балклавская и возле мыса Толстый в период 2011–2015 гг.

Данные таблицы свидетельствуют, что каких-либо закономерностей в величине активности  $\gamma$ -ГТТ у разных видов рыб не наблюдается. Активность фер-

Таблица. Видовые отличия активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в печени черноморских рыб

| Вид  | $M \pm m$   | N+ (шт.) | N- (%) |
|--|-------------|----------|--------|
| Ставрида <i>Trachurus mediterraneus ponticus</i>         | 0,122±0,048 | 24       | 65.71  |
| Мерланг <i>Merlangius merlangus euxinus</i>              | 0,058±0,017 | 16       | 73.77  |
| Спикара <i>Spicara flexuosa</i>                          | 0,118±0,031 | 112      | 61.64  |
| Зеленушка <i>Symphodus tinca</i>                         | 0,024±0,006 | 18       | 60.00  |
| Кефаль-сингиль <i>Liza aurata</i>                        | 0,135±0,033 | 51       | 43.33  |
| Ласкирь <i>Diplodus annularis</i>                        | 0,026±0,006 | 11       | 57.69  |
| Бычок-мартовик <i>Mesogobius batrachocephalus</i>        | 0,142±0,085 | 10       | 64.28  |
| Бычок-кругляк <i>Neogobius melanostomus</i>              | 0,504±0,383 | 4        | 88.23  |
| Скат-хвосток <i>Dasyatis pastinaca</i>                   | 0,143±0,103 | 2        | 0      |
| Морская лисица <i>Raja clavata</i>                       | 0,032±0,018 | 2        | 0      |
| Трехусый морской налим <i>Gaidropsarus mediterraneus</i> | 0,187±0,091 | 21       | 52.27  |
| Звездочет <i>Uranoscopus scaber</i>                      | 0,017±0,008 | 7        | 12.50  |
| Морской ерш <i>Scorpaena porcus</i>                      | 0,038±0,017 | 137      | 54.18  |

Примечание: N+ – количество позитивных образцов, N- – количество отрицательных образцов.

мента высокая у ставриды, бычков, налима, спикары, кефали-сингиль и морского кота – рыб, характеризующихся разной подвижностью, относящихся к разным экологическим группам, а также имеющих отличительные друг от друга пищевые рационы, хотя все они являются хищниками. Параллельно нами были проведены аналогичные исследования щелочной фосфатазы и  $\alpha$ -амилазы. Показано, что и в отношении щелочной фосфатазы не установлено видовых отличий активности фермента в печени рыб. У черноморских хищников, отдающих большее предпочтение рыбе (скорпена, звездочет, налим, мерланг, луфарь), активность  $\alpha$ -амилазы невысока, у кефали-сингиль, имеющей смешанный тип питания, активность амилазы по величине промежуточная. У видов, основной объект которых моллюски (бычки, султанка, зеленушка), активность амилазы выше, а у всеядных ласкиря и ставриды, отдающих однако предпочтение ракообразным, активность амилазы – максимальная.

Следует особо отметить, что количество рефрактерных ( $\gamma$ -ГТ) образцов было максимальным у мерланга, кругляка, хотя и численность самих проанализированных рыб была ниже. У ставриды, спикары, зеленушки, несмотря на достаточное число исследованных особей  $\gamma$ -ГТ также не определялась у более половины всех подвергнутых анализу рыб. В целом, почти у всех изученных видов черноморской ихтиофауны  $\gamma$ -ГТ определялась у менее поло-

вины всех рыб. Предварительный биохимический анализ данного фермента в сыворотке крови не показал ни одного положительного результата.

Достоверных половых и возрастных отличий в активности  $\gamma$ -ГТ в печени черноморских рыб не установлено (как и по ЩФ, и  $\alpha$ -амилазе). Активность всех трех ферментов в печени рыб разного возраста сильно варьировала; у молодых экземпляров активность  $\alpha$ -амилазы была выше.

У большинства проанализированных рыб активность  $\alpha$ -амилазы и щелочной фосфатазы возрастает в преднерестовый и нерестовый периоды, однако сезонные отличия не всегда были достоверными. Анализ активности  $\gamma$ -ГТ в зависимости от сезона (стадий зрелости рыб) нельзя было провести из-за малого количества позитивных образцов и их несопоставимости по выборке для разных периодов.

Показано, что активность  $\gamma$ -ГТ у сингиля, спикары из бухты Балаклавской достоверно превышала таковую у рыб из бухты Александровской, а у зеленушки и морского налима эти отличия получены для особей из Карантинной и Александровской бухт. В последней, более загрязненной, активность тестируемого фермента выше. Установленные данные можно интерпретировать, по видимому, как активацию фермента в ответ на токсическую нагрузку среды обитания. Причем этот эффект наблюдается больше у придонных и придонно-пелагических видов, чем у донного ерша, обладающего высокими адаптивными способностями. Интересно, что у зеленушки и налима и процент положительных по  $\gamma$ -ГТ образцов гомогенатов печени был выше, чем у спикары и ерша, что косвенно подтверждает наше предположение.

На основании проведенных исследований, можно подытожить: активность  $\gamma$ -ГТ у черноморских рыб не зависит от пола и возраста; в загрязненных бухтах активность фермента повышается.

Кузьмина Наталья Станиславовна  
Институт морских биологических  
исследований им. А.О. Ковалевского РАН  
299011 Севастополь, пр. Нахимова, 2  
E-mail: kunast@rambler.ru

ЗАВИСИМОСТЬ СДВИГОВ АКТИВНОСТЕЙ  
КИШЕЧНЫХ КАРБОГИДРАЗ И АНТИОКСИДАНТНЫХ  
ФЕРМЕНТОВ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АНЕМИИ

Л. С. Кучкарова, Г. Т. Кудешова, И. И. Каримова  
Национальный университет Узбекистана им. М. Улугбека  
Ташкент, Узбекистан

Многочисленные экспериментальные наблюдения показали, что кратковременное введение индуцирующих анемию препаратов (фенилгидразин, соли свинца или кадмия, нитраты) растущим крысам вызывает идентичные сдвиги в активности кишечных дисахаридаз и активности антиоксидантных ферментов крови, независимо от природы токсиканта. Это проявляется в увеличении активностей мальтазы, сахаразы, лактазы слизистой оболочки тонкой кишки и индукции активности супероксидсмутазы и каталазы эритроцитов. на фоне гипо- и/или метгемоглобемии. При этом имеет место увеличение содержания глюкозы в крови наряду с уменьшением содержания гликогена в печени у растущих крыс.

Эти данные наводят на мысль о согласованности функциональных сдвигов отдельных звеньев, направленных на поддержание энергетического баланса в организме при экспериментальной анемии. Гипо- и/или метгемоглобемия, индукция активностей супероксидсмутазы и каталазы эритроцитов, увеличение интенсивности гликогенолиза, а также гипергликемия у опытных животных, предполагают, что такие перестройки направлены на компенсацию аэробного пути энергоснабжения анаэробным, когда потребность организма в глюкозе резко возрастает. Наши результаты показывают, что гипергликемия, по-видимому, направлена на удовлетворение энергетических нужд организма при экспериментальной анемии. Увеличению концентрации глюкозы в крови способствует не только распад гликогена печени, но и увеличение сопряженного с поступлением гексозы в циркуляцию крови гидролиза дисахаридов в слизистой оболочке тонкой кишки опытных животных. Это проявляется в индукции активности энтеральных мальтазы, сахаразы и лактазы у крыс при кратковременной экспериментальной анемии.

Следует отметить, что сопряженная перестройка активностей дисахаридаз слизистой оболочки тонкой кишки и антиоксидантных ферментов крови у развивающихся крыс имеет место при кратковременном воздействии индуцирующих анемию препаратов. При хронических тяжёлых формах анемии согласованность функциональных сдвигов активностей энтеральных дисахаридаз, а также каталазы и супероксидсмутазы крови нарушается.

Кучкарова Любовь Салижановна  
Национальный университет им. М. Улугбека  
100095, Ташкент, Вуз-городок  
E-mail: lyubakuchkarova@yahoo.com

INTESTINAL MICROBIOME IN CHILDREN WITH AUTISM

R. Kushak<sup>1</sup>, H. Winter<sup>1</sup>, T. Buie<sup>1</sup>, S. Cox<sup>3</sup>, C. Phillips<sup>3</sup>, N. Ward<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>2</sup>University of Wyoming, Laramie, WY, USA

<sup>3</sup>Research and Testing Laboratory, Lubbock, TX, USA

Shortly after the discovery of the membrane digestion, A.M. Ugolev hypothesized that intestinal microbiota might affect the efficiency of this mechanism and nutrient absorption. In 1975 he and his colleagues demonstrated differences between luminal and mucosal microbiota in composition, proximal-distal gradient, physiological and biochemical properties as well as regulation. Later, in a 1985 monograph, the role of the bacterial metabolites was described in his new paradigm of nutrition. In this book for the first time the definition of the macro organism as a “supraorganism” influenced by the interactions between the gut microorganisms and the host was included. This term that was used later by different authors.

There are evidences that many diseases are associated with disturbances in intestinal microbiota. Autism is a neurological disorder that affects normal brain function, communication, and social interaction skills. However, children with autism frequently experience gastrointestinal (GI) problems, including abdominal pain, constipation, diarrhea, and bloating. These GI symptoms might trigger behavioral problems that may go undiagnosed because of difficulties in communication. There are speculations that symptoms of malabsorption in patients with autism are due to a disruption of the indigenous microbiota. Some investigators found in the stool of autistic patients an overgrowth of potentially pathogenic micro-organisms, such as Clostridia. Some of them are recognized toxin-producers, including neurotoxins. Other investigators demonstrated significant microbial dysbiosis in the stool of children with autism in comparison with un-affected children. There are observations of less diverse microbiome or much lower levels of Bifidobacterium and other health promoting bacteria in the stool of autistic individuals. Compositional dysbiosis was found also in the ileal mucosa of children with ASD.

Autism has been shown to be strongly associated also with various metabolic abnormalities. There are studies on autistic children demonstrating increased oxalate level, disordered porphyrin metabolism, higher level of homocysteine, elevated p-cresol level, disorders of creatine metabolism, differences in organic and fatty acids levels, and tryptophan deficiency. Interestingly, some of these metabolites might be related to abnormalities in gut microbiota.

It has been shown that some products of abnormal bacterial metabolism may affect not only GI health but also human behavior indicating communication between GI tract and central nervous system (gut-brain axis). Studies on animal models confirmed the bi-directional communications in the gut-brain axis; however, the relationship between intestinal microbiome and metabolome in humans and their behavior remains unexplored. Bacterial colonization of the intestine has a major

role in the development and maturation of the endocrine and immune systems both of which support central nervous system function and are of particular relevance to the developing serotonergic system. This observation has led to the hypothesis that intestinal microbiota might have a key neurodevelopmental role.

The microbiota studies in children with autism mentioned above involved mostly colonic microbiota that is represented by a large number of predominantly Gram-negative microorganisms. In contrast, the small intestinal microbiota is represented predominantly by Gram-positive microorganisms. Their role in children with ASD remained unexplored.

The aim of this study was to analyze the duodenal microbiome of children with autism to determine if there is an overgrowth of specific populations of bacteria in comparison to unaffected children. We also analyzed the correlation between the duodenal microbiota composition and disaccharidase activity, since carbohydrate malabsorption may increase substrate availability for bacterial fermentation. Study population consisted of children with gastrointestinal disorders: 21 subject with ASD and 19 unaffected subjects (controls) of similar age. All individuals had undergone an upper GI endoscopy. Duodenal DNA was isolated and the 16S rRNA was amplified via PCR. Amplicons were pyrosequenced and followed by computational analysis. Disaccharidases (lactase, sucrase, maltase, and palatinase) were evaluated by the enzymatic assay and normalized to protein level.

Subjects with autism had higher frequency of constipation ( $p < 0.005$ ); however, no difference in disaccharidase activity between groups was found. Additionally, no differences in microbiome diversity (species richness and evenness) were observed between groups. Bacteria belonging to the genus *Burkholderia* were more abundant in subjects with autism ( $p = 0.03$ ), while members of the genus *Neisseria* were less abundant ( $p = 0.01$ ). At the species level, a relative decrease in abundance of two *Bacteroides* species ( $p = 0.005$ ,  $p = 0.04$ ) and *Escherichia coli* ( $p = 0.05$ ) was found in autistic individuals. There was a correlation between abundance of *Clostridium* species, and disaccharidase activity, in autistic individuals.

Thus, there are a variety of changes at the genus and species level in the duodenal microbiota in children with autism that can be influenced by carbohydrate absorption. Conversely, the composition of the duodenal microbiota could affect digestion of disaccharides. These observations could be explained by variation in individual diets, but also may represent a more pervasive dysbiosis that impacts the behavior of autistic children.

*Kushak Rafail*  
Massachusetts General Hospital  
Harvard Medical School, Boston, MA, USA  
E-mail: [Kushak.Rafail@mgh.harvard.edu](mailto:Kushak.Rafail@mgh.harvard.edu)

## ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ СТЕЛЬНЫХ КОРОВ НА КОЛОНИЗАЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА НОВОРОЖДЕННЫХ ТЕЛЯТ

А. И. Леорда

*Институт физиологии и санокреатологии АНМ  
Кишинев, Республика Молдова*

В большинстве животноводческих предприятий регистрируется большое количество желудочно-кишечных заболеваний новорожденных телят (М.А. Тимошко, 2003; В.А. Мищенко с соавт., 2005; Н.Е. Горковенко с соавт., 2009; А.В. Иванов с соавт., 2011). Нарушения функции пищеварения, клинически проявляющиеся диареями, регистрируются у 50–100% животных, а падёж может достигать 30–50% и более от народившегося молодняка (Ц.О. Цыренжапов, 2009; О.Н. Николаева, 2010). Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) телят наблюдаются сразу после рождения, что позволяет предположить, что одной из определяющих их причин является функциональное состояние организма матерей.

*Цель работы.* Исследование влияния физиологического состояния стельных коров на состав микрофлоры кишечника новорожденных телят.

*Материалы и методы.* Было проведено количественное определение кишечной микрофлоры телят 1-, 7- и 15-дневного возраста, рожденных коровами, имеющими нарушения метаболизма и общей резистентности организма. Первая группа включала телят, рожденных здоровыми животными (контроль), вторая – коровами с алкалозом, гипогликемией и низкой бактерицидной активностью крови, а третья – коровами с низким уровнем всех указанных показателей.

*Результаты.* У телят первой группы в кишечном содержимом были обнаружены только представители облигатной микрофлоры и не высевались клостридии и протеи, а *Escherichia* имели классические свойства. У животных второй группы из кишечного содержимого были выделены микроорганизмы родов *Proteus* и *Clostridium*, соответственно 1,04 и 1,07 lg на 1 г кишечного содержимого уже в первый день после рождения, а из рода *Escherichia* в большем количестве, чем у контрольной группы. Такая же тенденция сохранялась и в случае третьей группы, а представители ешерихий имели морфологические и физиологические формы патологического характера. У животных 7- и 15-дневного возраста наблюдалось снижение уровня бифидобактерий на 34,12 и 33,95 и на 37,85 и 39,75%, лактобактерий – на 56,67 и 32,41 и на 76,67 и 60,25%, количество ешерихий было выше по сравнению с контролем на 37,71 и 20,85 и на 41,08 и 28,43%, соответственно второй и третьей групп, а факультативная микрофлора родов *Proteus* и *Clostridium* достигла количества 5,23; 4,27 и 6,50; 5,46 lg на 1 г кишечного содержимого в 15-дневном возрасте.

*Выводы.* У всех телят, рожденных коровами, которые имели нарушения показателей крови, наблюдались кишечные дисфункции, которые выражались в существенном снижении количества бифидо- и лактобактерий и увеличении количества ешерихий, а также постоянном присутствии в кишечном содержимом факультативных микроорганизмов, характерных для окружающей среды, по сравнению с животными, рожденными здоровыми животными.

Предупреждение расстройств ЖКТ телят раннего возраста необходимо начать с улучшения условий кормления и содержания стельных коров, а также главное внимание должно быть направлено на гигиену содержания, качество кормов, условия кормления новорожденных телят, что позволит формировать и поддерживать на оптимальном уровне их кишечную облигатную микрофлору, и в конечном счете, предотвратить падёж животных.

*Леорда Анна Ивановна  
Институт физиологии и санокреатологии АНМ  
Республика Молдова, г. Кишинев, ул. Ион Инкулец 21  
E-mail: leorda-ana64@mail.ru*

АКАДЕМИК А.М. УГОЛЕВ И ПРОФЕССОР Ю.М. ГАЛЬПЕРИН –  
ОСНОВОПОЛОЖНИКИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ И МОСКОВСКОЙ  
ШКОЛ ФИЗИОЛОГИИ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Ю. Н. Лященко, А. А. Рык

*Научно-исследовательский институт  
скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
Москва*

Доклад посвящен исследованиям основоположников двух школ физиологии пищеварения – академика А.М. Уголева (Санкт-Петербург) и профессора М.Ю. Гальперина (Москва) и их последователей.

Открытие и определение роли мембранного пищеварения, становление теории оптимального питания, созданной выдающимся физиологом академиком А.М. Уголевым, а также результаты, устанавливающие закономерности сопряженности процессов переваривания и всасывания, всасывания веществ из поликомпонентных растворов не только дополнили, но и изменили представления о процессе пищеварения в норме и патологии. Важно отметить, что отдельные положения теории оптимального питания были развиты в холистической теории питания Е.И. Ткаченко, а представления о роли микроорганизмов в процессах пищеварения и метаболизма способствовали развитию учения о микробиоте и широкой клинической реализации пре- и пробиотиков.

Положения об участии кишечника в межорганном обмене веществ были сформулированы в работах Е.С. Лондона, И.П. Разенкова, А.Д. Синещекова, А.А. Алиева, Г.К Шлыгина. Эти работы послужили базисом для выполнения фундаментальных экспериментальных исследований, выполненных в лаборатории профессора Ю.М. Гальперина, установившего значение пищеварения в гомеостазе.

Разработка принципиально новой, наиболее физиологичной модели для изучения пищеварения в эксперименте позволила Ю.М. Гальперину с сотрудниками охарактеризовать физиологические механизмы, обеспечивающие питательный гомеостаз: формирование относительно постоянной энтеральной среды, обеспечиваемое координированной деятельностью системы органов пищеварения, структурной организацией процессов полостного пищеварения – (роль флюккулярных структур), координацией функций слоя слизистых оболочек, зон полостного и мембранного пищеварения.

Важность прикладного значения физиологических исследований подтверждается развитием в клинической практике энтерального питания, в основе развития которого положены открытие мембранного пищеварения, закономерности всасывания компонентов из полисубстратных смесей и гомеостатирования энтеральной среды.

В докладе обсуждается оригинальность и различия направлений исследований двух школ, важность полученных закономерностей, как для теории, так и для клинической практики. Время показало, что, несмотря на кажущиеся противоречия в оценке представителями различных школ вклада полостного и мембранного пищеварения в обеспечение организма питательными веществами, выполненные исследования удачно дополняют друг друга, приближая нас к истине.

*Лященко Юрий Николаевич  
Научно-исследовательский институт  
скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
129010 Москва, Большая Сухаревская пл., 3  
E-mail: luash@rambler.ru*

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ  
ФИЗИОЛОГИИ ПИЩЕВАРЕНИЯ – ОСНОВА  
СОВРЕМЕННОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Ю. Н. Лященко, А. А. Рык

*Научно-исследовательский институт  
скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
Москва*

Современное энтеральное питание (ЭП) считается неотъемлемым компонентом лечения больных и пострадавших, не способных принимать пищу естественным путем. Наиболее важным аспектом применения ЭП следует считать знание медицинским персоналом основных физиологических закономерностей, положенных в основу этого способа питания.

*Цель исследования:* выделить основные физиологические закономерности, положенные в основу ЭП, оценить наиболее значимые результаты научных исследований и практического применения энтерального питания в клинической практике (КП), установить основные тенденции в становлении и развитии проблемы ЭП.

*Материал и методы:* анализ зарубежной информации по ЭП и собственный опыт применения ЭП у больных с наиболее тяжелой хирургической патологией (кишечная непроходимость, желудочно-кишечные кровотечения, свищи желудочно-кишечного тракта, синдром короткой кишки), с сочетанной, химической и термической травмой как на этапе проведения интенсивной терапии в отделениях реанимации, так и при продолжении лечения в профильном отделении.

*Результаты:* Первое проведение зондового питания осуществлено в XVII веке, однако, эра развития современного ЭП наступила около 30 лет назад. В течение этого времени потребности клиники в ЭП стимулировали создание широкого спектра препаратов ЭП, в основу которых положены физиологические и биохимические закономерности пищеварения и метаболизма при различной патологии, технического обеспечения и новых способов введения зондов, для обеспечения максимальной комфортности пациента и врача, методов оценки состояния питания и динамического контроля за эффективностью питания, принципов организации проведения ЭП в стационарах. Предложенная нами тактика раннего позволила ЭП изменить традиционную инфузионную терапию у больных с хирургической патологией, сделав ее более физиологичной и экономически целесообразной, а также получить доказательства эффективности ЭП у исследуемых категорий больных. Отечественная тактика ЭП при хирургической патологии, основанная на глубоких исследованиях физиологических закономерностей процесса пищеварения (А.М. Уголев, Ю.М. Гальперин, Г.К. Шлыгин), выявивших степень функциональных нарушений мембранного и полостного пищеварения, переваривающей, всасывательной, секреторной и моторной функции тонкой кишки, отличается

от зарубежной тем, что проводятся активные мероприятия, направленные на восстановление этих функций с помощью аспирации кишечного содержимого, кишечного лаважа и энтеральных инфузий растворами, близкими по составу химусу, формирующемуся в гастродуоденальном отделе желудочно-кишечного тракта. Более того, результаты исследования механизмов транспорта питательных веществ и закономерностей его нарушения (А.М. Уголев, Ю.М. Гальперин, И.А. Морозов) позволили сформулировать требования к каждому из компонентов состава смесей для ЭП, применяемых у пациентов с различной степенью нарушения транспорта питательных веществ. Такой состав смесей считается приоритетным перед составом, сбалансированным в соответствии с суточными потребностями. При этом основной целью применения таких смесей считается создание условий, направленных на питание эпителиоцитов и оптимизация энтеральной среды, способствующих восстановлению функционального состояния кишечника, а не обеспечение энергетических и пластических потребностей пациента.

В докладе обсуждается значение фундаментальных исследований пищеварения в становлении современного энтерального питания.

*Лященко Юрий Николаевич  
Научно-исследовательский институт  
скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
129010 Москва, Большая Сухаревская пл., 3  
E-mail: luash@rambler.ru*

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СРЕПТОЗОТОЦИНА  
И ПОТРЕБЛЕНИЯ ВЫСОКОФРУКТОЗНОГО РАЦИОНА НА НЕКОТОРЫЕ  
ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

В. К. Мазо, Ю. С. Сидорова, В. А. Шипелин, С. Н. Зорин

*Научно-исследовательский институт питания  
Москва*

*Введение.* Оценка эффективности природных биологически активных веществ (БАВ) в экспериментах *in vivo* позволяет оптимизировать поиск микроингредиентов для пищевых специализированных продуктов антидиабетического действия. Корректность экстраполяции на организм человека получаемых при этом результатов в определяющей степени зависит от выбора и охарактеризованности экспериментальной модели диабета 2-го типа. Преимущества использования генетических моделей сахарного диабета 2-го типа общепризнанны и очевидны. Тем не менее, в силу различных причин медикаментозные модели диабета 2-го типа на грызунах достаточно эффективно используются



для оценки возможного использования природных биологически активных веществ в диетотерапии и профилактике заболевания. Наиболее широко применяется введение животным стрептозотоцина, действие которого выражается, прежде всего, деструкцией панкреатических бета-клеток островков Лангерганса. Согласно ряду публикаций сочетанное действие стрептозотоцина и высокофруктозного рациона позволяет в относительно короткий период времени индуцировать у крыс развитие диабета 2-го типа. Такие модели представляют существенный интерес в плане предварительного скрининга природных биологически активных веществ с целью их дальнейшего использования в составе специализированных пищевых продуктов.

*Целью* нашей работы была физиолого-биохимическая оценка сочетанного влияния введения крысам линии Вистар стрептозотоцина и поступления с пищей большого количества фруктозы на развитие гипергликемии, уровень тревожности и физическую выносливость.

*Методы.* Использовали 50 крыс-самцов с исходной массой  $199 \pm 1$  г. Животные контрольной группы ( $n=10$ ) на протяжении всего эксперимента получали питьевую воду *ad libitum*, животные опытной группы № 1 ( $n=40$ ) на протяжении 2 первых недель эксперимента вместо воды получали 20%-ный раствор фруктозы *ad libitum*, а затем снова воду. На 15-е сутки эксперимента животным опытной группы № 1 однократно внутрибрюшинно вводили раствор стрептозотоцина в дозе  $40$  мг/кг массы тела. На 22-, 29- и 36-и сутки эксперимента проводили мониторинг уровня глюкозы в крови из хвостовой вены. На 36-е сутки эксперимента отобрали из крыс опытной группы № 1 в опытную группу № 2 животных с уровнем глюкозы не менее  $11,0$  ммоль/л для проведения дальнейших исследований. На 44- и 60-е сутки производили контрольное определение уровня глюкозы в крови и на 70-е сутки животных выводили из эксперимента. В сыворотке крови определяли содержание гликированного гемоглобина, триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП). В процессе проведения эксперимента оценивали уровень тревожности животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» до и после введения стрептозотоцина. Для сравнения выносливости крыс с индуцированным диабетом и животных контрольной группы физическую нагрузку моделировали на беговой дорожке.

*Результаты:* однократная внутрибрюшинная инъекция стрептозотоцина в дозе  $40$  мг/кг массы тела животным, получавшим 20% раствор фруктозы, привела к гипергликемии (содержание глюкозы не менее  $11,0$  ммоль/л) у 13 крыс из 40 (33%). На 37-, 44- и 66-е сутки уровень глюкозы у этих животных составил соответственно  $16,2 \pm 1,3$ ,  $15,5 \pm 1,4$  и  $14,8 \pm 1,2$  ммоль/л). На 70-е сутки (окончание эксперимента) уровень ГГ в крови этих животных ( $7,2 \pm 0,7\%$ ) был достоверно выше по сравнению с животными контрольной группы ( $3,3 \pm 0,2\%$ ,  $p \leq 0,05$ ). Не было обнаружено статистически достоверных различий показателей липидного обмена у животных обеих групп. У животных с индуцированным диабетом выявлены достоверно повышенная тревожность и достоверно более низкий уровень физической выносливости по сравнению с крысами

контрольной группы. Полученные результаты были использованы для оптимизации условий моделирования: внутрибрюшинное введение стрептозотоцина в дозе  $50$  мг/кг массы тела и потребление 10% раствора фруктозы. Соответственно в последующем эксперименте потребление в течение 30 суток 10%-го раствора фруктозы и однократное внутрибрюшинное введение стрептозотоцина в дозе  $50$  мг/кг массы тела привели к развитию на 38-е сутки гипергликемии (среднее значение  $20,5 \pm 3,7$  ммоль/л сыворотки крови) у значительно большей части животных (32 животных из 40, то есть 80%).

*Заключение.* Воспроизведенная модель диабета 2 типа на крысах-самцах линии Вистар может быть использована для предварительной экспериментальной оценки влияния тестируемых биологически активных веществ на развитие гипергликемии, изменения тревожности и физической выносливости у этих животных.

*Исследование* проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-36-00041).

Мазо Владимир Кимович  
Научно-исследовательский институт питания  
109240 Москва, Устьинский проезд 2/14  
E-mail: mazo@ion.ru

#### ЭНТЕРОПАТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ

В. А. Мазурок<sup>1</sup>, А. С. Головкин<sup>1</sup>, А. Е. Баутин<sup>1</sup>, И. И. Горелов<sup>1</sup>,  
В. Л. Беликов<sup>2</sup>, О. А. Сливин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный федеральный медицинский  
исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть МВД России  
по Санкт-Петербургу и Ленинградской области

<sup>3</sup>Ленинградская областная клиническая больница  
Санкт-Петербург

Накопленный объем знаний относительно причинно-следственных связей между дефектом кишечного барьера и развитием многочисленных заболеваний и синдромов служит весомым обоснованием для привлечения внимания клиницистов к нарушениям проницаемости кишечника с особым акцентом на этой проблеме у критических больных. Причинами нарушений проницаемости кишечного барьера считают вирусы, снижение перфузии слизистой, влияние лекарственных препаратов и изменение в составе микрофлоры. Причем при критических состояниях наиболее значимым фактором является именно гипоперфузия кишки – частое следствие сердечно-сосудистых заболеваний,

любой острой ишемии кишечника и интоксикации энтероцита, в том числе в результате химиотерапии. Притом, что клиническая значимость кишечного барьера уже не вызывает сомнений, механизмы его регуляции не столь очевидны.

#### МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Выявить нарушение барьерной функции кишечника можно различными способами: флуоресцентным анализом утечки, а также с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии *in vivo*. Эти диагностические инструменты используются, в частности, при прогнозировании рецидива болезни Крона. О функциональном состоянии проницаемости стенки ЖКТ можно судить на основании результатов «активных» тестов, оценивающих проникновение из просвета кишки через парацеллюлярные промежутки (нарушение барьера) в кровь (мочу) крупных олигосахаридов (лактоулозы, полиэтиленгликолей (ПЭГ) с молекулярной массой 1500–4000 *kD*), и малых сахаров (маннитола, *L*-рамнозы, ПЭГ с молекулярной массой 400 *kD*), и иных неперивариваемых веществ (51Cr-EDTA). «Пассивные» тесты используют для анализа маркеров содержимого кишечника (эндотоксинов, продуктов бактериального брожения) в плазме. Посредством анализа мочи (жидкостной хроматографии высокого давления) в комбинации с масс-спектрометрией можно оценить суточную экскрецию лактулозы, вероятно, отражающую проницаемость тонкого кишечника, и экскрецию «сукралозы–лактоулозы» – свидетельствующих о проницаемости толстого кишечника.

С учетом выявленного ранее увеличения проницаемости сахаров при критических состояниях, а также после крупных оперативных вмешательств, в настоящее время предлагается с помощью «мультисахарных» тестов (лактоулоза, сукралоза, эритринол, рамноза одновременно) судить о гастродуоденальной, тонко- и толстокишечной проницаемости у людей. В частности, в силу инертности ПЭГ (в отличие от сахаров) их используют для оценки тонко- и толстокишечной проницаемости, в том числе при ишемическом и реперфузионном повреждении кишечника. У критических больных, однако, могут возникать специфические проблемы, связанные со снижением перистальтики и развитием острой почечной недостаточности, приводящих к нарушению клиренса сахаров; при гемотрансфузиях повышение маннитола в плазме может становиться результатом его введения (консервант) вместе с эритроцитами.

#### ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНИКА У КРИТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Возможности профилактики нарушений проницаемости кишечника у критических больных невелики. Классический вариант лечения предполагает применение антибактериальных препаратов против Грам(-) бактерий, поддержание перфузии кишечной стенки посредством использования катехоламинов и инфузионной терапии, а также раннее энтеральное питание. Из более редких

методов – назначение пробиотиков, в частности, с целью предотвращения диареи, ассоциированной с антибактериальной терапией и клостридиальной (*Cl. difficile*) инфекцией. Недавние публикации свидетельствуют о целесообразности назначения пробиотиков в ОРИТ для профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии и сепсиса, снижения частоты развития ОРИТ-ассоциированной пневмонии и длительности лечения в палате интенсивной терапии; снижения летальности (госпитальной и в ОРИТ) выявлено, однако, не было.

Среди экзотических методов следует указать трансплантацию фекальной микробиоты в качестве глобальной; неспецифической, пробиотической терапии. Несмотря на специфичность идеи, она уже воплощается в клиническую практику с особой эффективностью в случаях устойчивой клостридиальной (*Cl. difficile*) инфекции, и нашла отражение в ряде недавних оригинальных исследований и обзоров.

#### ИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ КОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Несмотря на существование огромного количества публикаций, посвященных энтеральной оксигенации, выхлостившейся со временем в широкую популяризацию кислородных коктейлей в различных отраслях медицины, ее прикладное значение в лечении критических больных практически не исследовалось. Авторами настоящей публикации выполнено несколько десятков исследований эффектов интестинальной оксигенотерапии у людей, предпринятыми с целью доказательств безопасности методики, а также обоснования целесообразности ее клинического использования у критических больных. О безопасности методики судили на основании изучения структурно-функционального состояния кишечной стенки после длительного (дни, недели) внутрикишечного введения кислорода. В частности, у пациентов, умерших в результате практически инкурабельных заболеваний (ОНМК в области ствола головного мозга на фоне хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка менее 20%; инвазивного микоза ЦНС; обширного гнойного расплавления клетчатки забрюшинного пространства и т.п.), результаты макро- и микроскопического патоморфологического исследования кишечной стенки свидетельствовали о полной сохранности ее архитектоники. До последних часов жизни у больных сохранялась перистальтика, не было проблем со стулом, что свидетельствовало о функциональной состоятельности ЖКТ.

Накопленный нами опыт, отраженный в нескольких научных публикациях, свидетельствует о следующем:

- Введение кислорода в желудок нецелесообразно вследствие быстрого развития его избыточного раздувания с последующим ухудшением вентиляции легких за счет краниального смещения куполов диафрагмы;
- Клинически эффективно введение кислорода только в тонкий кишечник, причем даже длительная инсуффляция (дни, недели) безопасна;
- Введение кислорода в тонкий кишечник стимулирует его моторную функцию (перистальтику) и приводит к системному оксигенирующему эффекту;

– Рост системной оксигенации в результате интестинальной оксигенотерапии не может в полной мере быть объяснен повышением оксигенации венозной (портальной) крови;

– Введение кислорода в тонкий кишечник наиболее целесообразно как при локальной, так и системной анаэробной инфекции.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ряд очевидных фактов, даже если механизмы их развития остаются пока неясными, позволяет достаточно уверенно констатировать, что в отношении проблемы проницаемости кишечника наблюдается корректировка парадигмы – это уже не только область повышенного научно-клинического интереса, но, вероятно в обозримом будущем, и новая терапевтическая мишень. Восстановление функционирования кишечного барьера может оказаться весьма эффективным клиническим направлением профилактики и лечения заболеваний, включая осложнения при критических состояниях.

Множество открытых вопросов оставляет широкое поле для исследователей. Среди них, изучение влияния интестинальной оксигенации на профиль микробиоты ЖКТ и функционирование энтероцитов в условиях нарушенной тканевой перфузии. С учетом важнейшей гомеостатической функции ЖКТ, профилактика и коррекция его расстройств должны занять заслуженное место, в том числе, в комплексе традиционных методов интенсивной терапии у критических больных.

*Мазурок Вадим Альбертович  
Северо-Западный федеральный медицинский  
исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ  
197343 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2  
E-mail: vmazurok@mail.ru*

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕКТОРА НАПРАВЛЕННОСТИ СЕКРЕТОРНОГО ОТВЕТА НА ДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНЫХ ФАКТОРОВ

Н. В. Мамонова

*Научно-исследовательский центр курортологии и реабилитации ФМБА  
Сочи*

В последние годы значение информационного обеспечения как фундаментальных, так и прикладных аспектов научных исследований значительно возросло. Многофакторное воздействие на биологический объект ведет к тому, что при формализации полученной информации формируется некоторая поверхность отклика имеющая сложный профиль далекий от линейной зависи-

мости, в результате, статистические методы обработки информации не всегда дают желаемый эффект. Внедрение нейросетевых технологий в процесс обработки и интерпретации информации повышает объективность оценки результатов, проводимых исследований и принимаемых на их основе решений и прогнозов.

С помощью свободно распространяемой программы NeuroPro 0.25 (Царгородцев В.Г., ИВМ СО РАН), и семейства программ ExcelNeuralPackage (компания НейроОК) выясняли возможность прогнозирования ответной реакции со стороны секреторного аппарата желудка на действие минеральной воды в зависимости исходного уровня желудочной секреции.

Хронический эксперимент на 9 собаках с фистулой желудка по Басову проводился в Томском государственном университете под руководством профессора В.И. Гридневой. опыты проводили с использованием минеральной воды озера Шира (республика Хакасия). В ходе эксперимента было установлено, что у собак исходный контрольный фон желудочной секреции разделяется на 2 группы: низкий и высокий (с разницей до 46%). Полученные результаты выявили изменения, соответствующие правилу исходного состояния. Если уровень секреции различных параметров в контрольных опытах был низкий, то после воздействия наблюдается его увеличение; если высокий – то снижение. При некоторых средних величинах исходной секреции действие возмущающего фактора не вызывает изменений. Наиболее выражено саморегуляция проявлялась для таких показателей как протеолитическая активность желудочного сока и объем полостной слизи, чему, безусловно, способствует сложная взаимосвязь и взаимозависимость всех составляющих секреторной функции желудка.

Полученная база данных далее была использована для создания самообучаемой нейронной матрицы, которая позволила проследить предполагаемый ответ со стороны секреторного аппарата желудка за пределами времени эксперимента. Полученные эмпирические данные соответствуют данным, полученным в эксперименте, выявляя те же тенденции в реакции секреторного аппарата. Однако в ходе прогнозирования выявлено, что реакция живой системы отмечает колебания на некоторые латентные факторы, не учтенные при обучении нейроинформационной сети, что обуславливает необходимость многофакторного анализа.

Искусственные нейронные сети индуцированы биологией, так как они состоят из элементов, функциональные возможности которых аналогичны большинству элементарных функций биологического нейрона. Поэтому их применение в статистической обработке биологических данных разной направленности весьма интересно и перспективно.

*Мамонова Наталья Викторовна  
Научно-исследовательский центр  
курортологии и реабилитации ФМБА  
354000 Сочи, ул. Несебская, 22  
E-mail: zoila@ngs.ru*

## ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ

А. В. Маньяков, С. С. Леденцова, П. В. Селиверстов, В. Г. Радченко

*Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербург*

*Актуальность темы.* Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одна из самых распространенных патологий желудочно-кишечного тракта. В России встречаемость заболевания составляет от 5 до 20%. На Северо-Западе России камни в желчном пузыре выявляются у каждой пятой женщины и у каждого десятого мужчины [1]. «Золотым стандартом» хирургического лечения желчнокаменной болезни стала лапароскопическая холецистэктомия. Ежегодно в России проводится до 500 000 холецистэктомий. Существует мнение, что после холецистэктомии не требуется дальнейшее лечение желчнокаменной болезни. Как правило, после операции пациенты выписываются на амбулаторное лечение без назначения какой-либо корректирующей или направленной на предотвращение прогрессирования заболевания терапии. Патологические состояния (диспепсия, болевой синдром и пр.) после холецистэктомии встречаются у 40% пациентов, перенесших операцию [2], что и объясняет актуальность проблемы.

*Цель исследования:* проанализировать частоту обращения пациентов за медицинской помощью по поводу возникновения или усиления выраженности нежелательных явлений после холецистэктомии и частоту жалоб в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

*Материалы и методы.* Было проанализировано 100 историй болезни пациентов в возрасте 44±12,3 лет (женщины – 61%, мужчины – 39%), которым в 2011 году провели плановую лапароскопическую холецистэктомию. Показанием к оперативному лечению в 70% случаев стали длительно персистирующие жалобы, в 25% случаев – профнепригодность (работа, связанная с безопасностью движения на железной дороге), в 5% случаев – собственное желание пациента. Рассматривались только случаи с благополучным течением послеоперационного периода (без хирургических осложнений) у пациентов без тяжелой сопутствующей патологии.

*Результаты.* 95% пациентов до операции предъявляли жалобы: дискомфорт в правом подреберье (40%), в левом подреберье (20%), тяжесть в животе после приема пищи (20%), вздутие живота (15%), запоры (15%), послабление стула (5%), тошнота (15%), общая астенизация (20%). Значительная выраженность жалоб, существенно снижающая качество жизни и работоспособность (анамнестически), отмечалась у 10% пациентов. 5% больных жалоб до операции не предъявляли.

*Обсуждение.* При анализе данных амбулаторных карт этих же пациентов выявлено, что в течение 1-ого года после операции за медицинской помощью

в поликлинику обратилось 10% пациентов. В течение 2-ого года их число возросло до 15%. В течение 3-его года общее число обратившихся за амбулаторной помощью увеличилось до 30% из числа анализируемых. Обращаемость была связана с появлением или усилением диспепсических проявлений (дискомфорт в подреберьях, тяжесть и боль в животе, вздутие, нарушение стула и пр.). Из числа пациентов не предъявлявших жалоб до холецистэктомии, за медицинской помощью обратилось 40%. Частота жалоб среди всех обратившихся: дискомфорт в правом подреберье 50%, дискомфорт в левом подреберье 33,3%, тяжесть в животе после приема пищи 33,3%, вздутие живота 20%, запоры 26,6%, послабление стула 6,6%, тошнота 10%, снижение настроения 13,3%, ощущение тревоги 33,3%, снижение работоспособности 60% обратившихся. Выраженность жалоб, существенно снижающая качество жизни (на основании жалоб и анамнеза), отмечалась у 50% пациентов. Из числа тех, кому потребовалась амбулаторная помощь, 40% обращались с частотой ориентировочно 1 раз в год, 50% с частотой 2 раза в год и 10% с частотой 3 и более раз в год. Также было выявлено, что 18% пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью, в течение 2011–2014 годов, были вынуждены госпитализироваться в отделение гастроэнтерологии в связи с возобновлением (появлением) и/или усилением прежних жалоб и неэффективностью амбулаторного лечения.

*Выводы.* Лечение желчнокаменной болезни не ограничивается хирургическим этапом. К сожалению болезнь имеет тенденцию к неуклонному прогрессированию. Появление и/или возобновление диспепсии, дискомфорта в животе и болевого синдрома у пациентов после холецистэктомии в раннем и отдаленном послеоперационных периодах наблюдается очень часто (30% к концу 3-го года после операции). Очевидно, что пациенты этой категории нуждаются в обязательном диспансерном наблюдении и лечении. Необходима разработка и внедрение обязательной регулярной персонализированной терапии для всех пациентов после холецистэктомии, направленной на предотвращение прогрессирования и профилактику осложнений желчнокаменной болезни.

### *Литература:*

1. Алгоритм ведения пациентов с желчнокаменной болезнью / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, Р.Н. Богданов // Лечащий врач. – 2011. – N 2. – С. 22–28.
2. Особенности патогенеза нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта после холецистэктомии / А.В. Филистович, Д.В. Черданцев, В.Г. Филистович // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – N 1. – С. 3–6.

*Маньяков Александр Владимирович  
Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова  
195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47  
E-mail: mартuh\_88@mail.ru*

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТА  
ВОЗДЕЙСТВИЯ pH НА УРОВЕНЬ АКТИВНОСТИ АЛЬФА-АМИЛАЗЫ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА БЕЛУГИ (*Huso huso*)

А. С. Мартянов, Д. А. Бедняков, А. Н. Неваленный

*Астраханский государственный технический университет*

Задача исследования особенностей изменений функциональных характеристик пищеварительных ферментов у рыб в настоящее время достаточно важна как с фундаментальной точки зрения, так и с учетом прикладных аспектов, связанных с оптимизацией технологических процессов выращивания объектов аквакультуры. При этом задачи оценки меры и степени воздействия экологических факторов, как одиночного, так и комплексного, зачастую представляют сложную проблему в при попытках экстраполяции обнаруженной тенденции на любой участок диапазона значений интенсивности и меры воздействия исследуемого фактора (факторов). Данное утверждение можно отнести и к исследованиям адаптационных особенностей организма, проявляющихся на уровне элементарных физиолого-биохимических функций.

*Цель данной работы* – исследование и прогнозирование изменений уровня активности альфа-амилазы слизистой оболочки кишечника белуги при воздействии различных значений *pH*. Исследование проводилось на годовиках белуги, выращенных в искусственно созданных условиях. Из слизистой оболочки кишечника, отделяемой с помощью специального скребка, с помощью раствора Рингера для холоднокровных животных готовили гомогенат в разведении 1:100. Эксперименты проводились в условиях *in vitro*. Для исследования воздействия фактора фермент и субстрат инкубировались в диапазоне значений *pH* от 3 до 12 с шагом, равным 1. Уровень активности фермента определяли с помощью стандартных физиолого-биохимических методов с помощью колориметрического определения убыли крахмала при ферментативном гидролизе по изменению окраски йод-крахмальных комплексов (Неваленный и др., 2005). В дальнейшем экспериментальные данные по изменению активности использовались для компьютерного моделирования наблюдаемых эффектов. В исследованиях, преследующих подобные цели, весьма перспективными представляется применение подходов, основанных на обработке данных лабораторных экспериментов с помощью алгоритмов и технологий машинного обучения и прогнозирования. Подобные методы могут решать задачи предсказания будущего поведения сложных систем, и, соответственно, обладают значительным потенциалом масштабирования в случае усложнения программ экспериментальных исследований (например, при увеличении количества одновременно воздействующих на исследуемую биологическую систему факторов, что зачастую порождает необходимость учета их взаимодействия и между собой). Имеется ряд категорий машинного обучения: контролируемое обучение (supervised learning); неконтролируемое обучение (unsupervised learning, например, клас-

теризация); обучение с подкреплением (reinforcement learning) (Вьюгин, 2013). В данной работе использовалась нейросетевая модель, настройка параметров которой производилась в соответствии с первой из вышеназванных категорий. Нейросетевые модели и алгоритмы в последнее время достаточно широко используются во многих областях исследования, включая биологические и экологические (Розенберг, 2013), демонстрируя хорошие результаты, особенно в тех случаях, когда отсутствуют точные гипотезы о механизмах, управляющих поведением моделируемых систем (Вьюгин, 2013, Тархов, 2014). Моделирование проводилось с помощью математического пакета MATLAB версии 8, с установленным пакетом расширений функционала Neural Network Toolbox. Для моделирования была сформирована двухслойная искусственная нейронная сеть с одним скрытым слоем, включающим 8 нейронов. 70% исходной выборки экспериментальных данных было использовано для обучения, еще по 15% было отведено для формирования контрольной и тестовой выборок. В соответствии с принципами контролируемого обучения (Вьюгин, 2013) настройка параметров модели производилась на основе обучающей выборки, представляющей собой примеры – пары вида «вход – выход» («значение pH» - «уровень активности по отношению к контролю»). Для обучения использовался алгоритм Левенберга – Марквардта (Тархов, 2014; Васильев, Тархов, 2014). Обучение заняло 5 циклов (эпох). Качество обучения оценивалось по достигнутому значению среднеквадратической ошибки на каждой из категорий выборок. Наилучшее значение данного показателя составило:

для обучающей выборки – 0,265;

для тестовой выборки – 0,189;

для контрольной выборки – 0,497.

Коэффициент детерминации между наблюдаемыми экспериментальными данными и воспроизведенными моделью составил 0,983, 0,992 и 0,970 для обучающей, тестовой и контрольной выборок соответственно. Данные показатели свидетельствуют о хорошем качестве обучения модели возможности ее использования в задачах исследования и прогнозирования активности в зависимости от уровня pH среды. В соответствии с результатам моделирования pH-оптимум фермента у белуги располагается в диапазоне 7,5–7,7, при этом повышение уровня *pH* в сравнении с оптимумом снижает активность альфа-амилазы в меньшей степени, чем понижение. При повышении *pH* фермент в наибольшей степени ингибируется в сильно щелочной среде, при *pH* 11–12, уровень активности при этом составляет порядка 70% оптимума. При снижении же величины *pH* активность фермента убывает равномерно и при этом существенно быстрее, в среднем в диапазоне от 7 до 4 при понижении на 1 единицу *pH* уровень активности снижается на 23–25% в сравнении с оптимумом. При снижении *pH* с 4 до 3 разница в уровне активности незначительна, что вероятно связано с крайне сильным ингибированием амилазы уже при *pH*, равном 4. С помощью созданной модели также была построена нелинейная *pH*-функция, характеризующая изменение уровня активности исследуемого фермента в зависимости от величины *pH* и позволяющая, таким образом, про-

гнозировать подобные изменения в пределах всего исследуемого диапазона значений влияющего фактора.

#### *Литература:*

1. Вьюгин, В.В. Математические основы машинного обучения и прогнозирования [Текст] / В.В. Вьюгин – М.: МЦНМО, 2013 – 304 с.
2. Васильев, А.Н. Принципы и техника нейросетового моделирования [Текст] / А.Н. Васильев, Д.А. Тархов – СПб.: Нестор-История, 2014 – 218 с.
3. Неваленный, А.Н. Энзимология [Текст] / А.Н. Неваленный, Д.А. Бедняков, И.С. Дзержинская - Астрахань: Изд-во АГТУ, 2005 – 74 с.
4. Розенберг, Г.С. Введение в теоретическую экологию [Текст] / Г.С. Розенберг. Тольятти: Кассандра, 2013. Т.1. С. 345 – 351.
5. Тархов, Д.А. Нейросетевые модели и алгоритмы. Справочник [Текст] / Д.А. Тархов – М.: Радиотехника, 2014 – 352 с.

*Неваленный Александр Николаевич  
Астраханский государственный  
технический университет  
414056 Астрахань, ул. Татищева, 16  
E-mail: nevalennyu@rambler.ru*

### УЧЕНИЕ А.М. УГОЛЕВА О ФЕРМЕНТАТИВНО-ТРАНСПОРТНЫХ ТРАНСПОРТЕРАХ. ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ СКАФФОЛДИНОВ

С. Т. Метельский

*Научно-исследовательский институт  
общей патологии и патофизиологии  
Москва*

А.М. Уголев постулировал существование в кишечнике особого механизма мембранного пищеварения и всасывания – ферментативно-транспортные или гидролизно-транспортные ансамбли.

*Цель исследования.* У крыс и человека проанализировать начальные стадии взаимодействия между мембранным гидролизом нутриентов (димеры сахаров) и натрийзависимым всасыванием образовавшихся при этом мономеров. Определить, какой механизм транспорта дипептидов реализуется в созданных в ходе эксперимента условиях – транспорт интактных дипептидов через PEPТ1 или транспорт высвободившихся в результате мембранного гидролиза дипептидов аминокислот через системы транспорта для свободных аминокислот.

*Материалы и методы.* Na<sup>+</sup>-зависимый транспорт нутриентов изучали методом тока короткого замыкания (ТКЗ). На изолированных отрезках тонкой кишки крыс регистрировали величины ответа ТКЗ на добавление в омывающий раствор нутриентов, который характеризует скорость Na<sup>+</sup>-зависимого всасывания данного нутриента.

#### *Результаты и обсуждение.*

При чрезвычайно широком варьировании условий эксперимента 85 пар ответов ТКЗ (А) на мальтозу и глюкозу (взятые в концентрации 1:2) оказались практически равными. Величина ответов ТКЗ на мальтозу варьировала при этом от 1.8 до 102.0 мкА/см<sup>2</sup>. Коэффициент корреляции оказался равным 0,992, уравнение линейной регрессии  $A_{гл} = 0.1 + 1.05 \cdot A_{мал}$ . Негидролизующаяся в кишечнике крыс целлобиоза (глюкоза + глюкоза, соединенные другим типом связи, чем в мальтозе) не приводит к стимуляции ТКЗ. Стимулирующий эффект плохо гидролизующейся у взрослых крыс 10 мМ лактозы (глюкоза + галактоза) на порядок меньше эффекта одновременного добавления в раствор 10 мМ глюкозы + 10 мМ галактозы или 20 мМ глюкозы.

*Мы полагаем*, что Na<sup>+</sup>-зависимый транспорт мальтозы и глюкозы осуществляет один и тот же механизм. В щеточной кайме энтероцитов животных существует ферментативно-транспортный ансамбль, расщепляющий молекулу мальтозы на две молекулы глюкозы, которые непосредственно передаются на вход в транспортную систему (А.М. Уголев). Решение проблемы мембранного пищеварения мальтозы в рамках единого механизма, осуществляющего гидролиз и транспорт как димеров, так и мономеров, позволяет считать существование ферментативно-транспортного ансамбля доказанным.

У человека такой ферментативно-транспортный ансамбль отсутствует. У человека свободная и мальтозная глюкоза, по-видимому, транспортируются через щеточную кайму энтероцитов с помощью двух различных механизмов.

Установлено, что при рН 8,5 наблюдается бóльшая эффективность дипептидного транспорта (ответы ТКЗ на дипептиды больше ответов на смесь аминокислот). Напротив, при рН 5,5 отмечается обратное соотношение – ответы ТКЗ на смесь аминокислот больше ответов на дипептиды. Таким образом, исследователю, работая при рН 5,5, обнаружит, что всасывание из смеси аминокислот протекает более эффективно, чем из раствора дипептида.

*Мы полагаем*, что увеличивающийся с рН натрийзависимый компонент стимулирующего эффекта легкогидролизуемых дипептидов обусловлен мембранным пищеварением. Снижающийся с рН натрийнезависимый компонент транспорта дипептидов связан, по-видимому, с функционированием в апикальной мембране энтероцитов протонзависимого PEPТ1. Такое последовательное «выдерживание» содержимого желудка при всевозрастающих рН по мере перемещения вдоль желудочно-кишечного тракта (от желудка к толстой кишке) приводит к своевременному переключению двух механизмов всасывания олигопептидов и соответственно к более оптимальному их усвоению.

Полученные результаты хорошо объясняются в предположении, что для образования сопряженного транспортера рядом с натриевым каналом могут фиксироваться каналы (транспортеры) для различных нутриентов. Каким образом может происходить такой процесс?

Возможно, здесь играют важную роль недавно открытые белки – скаффолдины. Такие белки функционируют подобно молекулярному Lego, пространственно организуя эффективные ферментативные каскады. Скаффолдины спо-

собны объединять в единый транспортный комплекс различные каналы. Так, скаффолдин PDZK1 обеспечивает пространственно-временное сопряжение транспортера для сАМФ и хлоридного канала (CFTR) в кишечном эпителии.

Таким образом, скаффолдины, возможно, могут обеспечить сборку и функционирование в мембранах четвертичных структур транспортеров – мультиканальных транспортеров. Модель мультиканальных транспортеров предсказывает, что в случае длительного транспорта одного нутриента может стимулироваться транспорт другого нутриента. Это предсказание нашло подтверждение в опытах *in situ*. Как оказалось, инкубация отрезка кишки с глицином приводит к значительному увеличению изменений тока короткого замыкания (ТКЗ) (через препарат, полученный из этого отрезка кишки) на добавление глюкозы. Аналогичным образом при инкубации отрезка кишки с глюкозой значительно возрастают изменения ТКЗ на глицин.

Эти результаты можно объяснить следующим образом. Циклирование канальных белков между внутриклеточными запасниками и плазматической мембраной, по-видимому, является широко распространенным процессом. Так, обнаружен переход глюкозных транспортеров из комплекса Гольджи на мембрану адипоцитов под действием инсулина. Дополнительные натриевые каналы могут появляться в апикальной мембране энтероцитов под действием ряда агентов, например, под действием антидиуретического гормона.

Можно допустить, что такой цикл имеет место и для всех каналов мультиканального котранспортера – глюкозного, глицинового и натриевого. Действительно, хорошо известен феномен up-регуляции транспорта глюкозы в ответ на увеличенную нагрузку углеводами. При инкубации с глицином часть глициновых каналов деградирует, при этом «испорченный» глициновый канал может или оставаться в составе мультиканального транспортера, или диссоциировать от него. Глюкозный канал транспортера при этом не функционирует, поэтому остается неповрежденным. По мере выбывания глициновых каналов из работы скорость транспорта глицина поддерживается постоянной за счет доставки на мембрану щеточной каймы новых готовых транспортеров, в состав которых опять-таки входит глюкозный канал. Вследствие встраивания в мембрану щеточной каймы дополнительных мультиканальных транспортеров через некоторое время после начала инкубации с глицином изменение ТКЗ на глюкозу увеличивается.

*Заключение.* Учитывая возможную роль недавно открытых белков скаффолдинов, мы полагаем существование достаточно лабильных ферментативно-транспортных или гидролизно-транспортных ансамблей в мембране энтероцита доказанной и для случая натрийзависимого транспорта- мультиканальные котранспортеры.

Метельский Сергей Тимофеевич  
Научно-исследовательский институт  
общей патологии и нейрофизиологии  
125315 Москва, ул. Балтийская 8  
E-mail: s.t.metelsky@gmail.com

## НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ И ЛИПИДОВ, ОСУЩЕСТВЛЯЕМЫЕ ПОСРЕДСТВОМ РЕЦЕПТОРНОГО БЕЛКА T1R3

В. О. Муровец, Е. А. Созонтов, Ю. В. Андреева,  
Р. П. Хропычева, В. А. Золотарев

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург

Энергетический обмен у позвоночных животных регулируется центральными и периферическими механизмами обратной связи, которые поддерживают концентрацию метаболитов в крови на уровне, соответствующем потребности организма. Основным хеморецепторным звеном данных механизмов является так называемая метаболическая детекция глюкозы, связанная с активностью глюкокиназы и АТФ-зависимых мембранных калиевых каналов. Вместе с тем с самого начала ее исследований были получены данные, свидетельствующие, что метаболическая детекция не является единственным механизмом глюкорецепции в поджелудочной железе, кишечнике и в центральной нервной системе. Исследования последнего десятилетия в качестве дополнительного механизма тканевой чувствительности к внеклеточной глюкозе предлагают метаболитную рецепцию, аналогичную механизму рецепции сахаров во вкусовых клетках. Рецептор, с помощью которого происходит распознавание сладкого вкуса углеводов, некоторых аминокислот, а также некалорийных сахарозаменителей, представляет собой гетеродимер, состоящий из двух трансмембранных белковых субъединиц T1R2 и T1R3, которые кодируются генами *Tas1r2* и *Tas1r3* (Chandrashekar et al., 2006). Эти рецепторные белки, а также ассоциированные с ними ферменты внутриклеточного сигнального каскада экспрессируются не только в слизистой оболочке ротовой полости, но и за пределами вкусовой системы в  $\beta$ -клетках островковой ткани поджелудочной железы (Nakagawa et al., 2009), в энтероэндокринных L-клетках эпителия кишечника (Jang et al., 2007), в центрах голода и насыщения гипоталамуса (Ren et al., 2009). Данные о физиологической роли T1R2/T1R3-зависимой рецепции *in vivo* пока еще весьма немногочисленны, однако признается, что, помимо известного влияния на вкусовое предпочтение и потребление сладких веществ, данные белки, по всей видимости, также участвуют в регуляции их метаболизма.

Ранее нами (Муровец с соавт., 2014; Murovets et al., 2015) было показано, что делеция гена *Tas1r3*, кодирующего белок T1R3, нарушает толерантность к глюкозе, усиливает резистентность к инсулину и понижает уровень глюкозы крови при голодании. Наши новые данные предполагают участие T1R3 в регуляции эндогенной продукции глюкозы и обмена жиров.

Задачей нашего исследования было оценить физиологический эффект T1R3-белка при регуляции гликолиза, глюконеогенеза и жирового обмена *in vivo* у инбредных линий мышей. В работе были использованы линии мышей, которые разводятся в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН. Контрольной группой являлись мыши линии C57BL/6ByJ (*Tas1r3*<sup>+/+</sup>), характеризующейся

низким порогом вкусового восприятия сладкого, повышенным потреблением сладких веществ, а также склонностью к ожирению и развитию диабета. Выведенная на ее основе ген-нокаутная линия C57BL/6J-*Tas1r3<sup>tm1Rfn</sup>*, лишенная кодирующего белка T1R3 гена *Tas1r3* (*Tas1r3<sup>-/-</sup>*; племенное ядро безвозмездно предоставлено доктором R.F. Margolskee, Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA, USA) использовалась в качестве экспериментальной.

Полученные результаты свидетельствуют, что у линии *Tas1r3<sup>-/-</sup>* наряду с исчезновением вкусового предпочтения сахарозы существенно снижается толерантность к глюкозе и наблюдается инсулинорезистентность. Физиологическая эффективность рецепции глюкозы, опосредованной T1R3, была более выражена в эугликемическом состоянии, чем после голодания. При этом T1R3-опосредованная рецепция ускоряла утилизацию глюкозы не только при внутрижелудочной, но и при внутрибрюшинной аппликации глюкозы, что обосновывает физиологическую роль рецепторного белка T1R3, экспрессированного в поджелудочной железе.

Кроме того, было установлено, что у *Tas1r3<sup>-/-</sup>* не происходит существенного изменения эффекта инкретинов на уровень глюкозы, что позволяет считать роль T1R3 в слизистой оболочке кишечника *in vivo* несущественной (Murovets et al., 2015).

Заметное уменьшение уровня глюкозы крови у *Tas1r3<sup>-/-</sup>* по сравнению с родительской линией на фоне 18–24-часового голодания, меньший вес «сытой печени», а также ослабление у этой линии гликемии в тесте толерантности к пирувату, позволяют предположить связь T1R3-опосредованной рецепции с активацией гликогенолиза и глюконеогенеза. Меньшее снижение массы тела и околонодального жира у *Tas1r3<sup>-/-</sup>* при голодании, существенное увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови в сытом и, особенно, в голодном состоянии и увеличение уровня глицерола в сытом состоянии позволяют связать делецию T1R3 с увеличением липогенеза (Муровец и др., 2016).

В целом, проведенное исследование показало, что *Tas1r3*-фенотип связан с увеличением толерантности к глюкозе, а также с ослаблением липогенеза даже на фоне нормокалорийной лабораторной диеты. Наличие интактного белка T1R3 способствует глюконеогенезу и расходованию жировых запасов при голодании, а также, вероятно, стимулирует синтез гликогена.

Поддержано грантами РФФИ 15-04-08671 и Национальных институтов здоровья США (NIH) R03DC8411540.

Литература:

Муровец В.О., Бачманов А.А., Травников С.В. и др.// Ж. эвол. биохим. и физиол. – 50(4): 296–304. 2014.

Муровец В. О., Созонтов Е. А., Андреева Ю. В. и др.// Росс. физиол. журн. 102. 2016 (в печати).

Chandrashekar J., Hoon M.A., Ryba N., et al.// Nature. 444: 288–294. 2006.

Jang H.J., Kokrashvili Z., Theodorakis M.J., et al.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 104(38): 15069–74. 2007.

Murovets V. O., Bachmanov A. A., Zolotarev V. A.//PLoS ONE. 10 (6): e0130997. 2015.

Nakagawa Y., Nagasawa M., Yamada S., et al.// PLoS One. 4(4): e5106. 2009.  
Ren X., Zhou L., Terwilliger R., et al. //Front Integr Neurosci. 3: 1–15. 2009.

Муровец Владимир Олегович

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

E-mail: murovets@mail.ru

## МЕХАНИЗМЫ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ В ЖЕЛУДКЕ

В. И. Овсянников, Т. П. Березина, К. А. Шемеровский

Институт экспериментальной медицины  
Санкт-Петербург

Дуоденогастральный рефлюкс желчи является патогенетическим фактором язвенного поражения слизистой оболочки желудка. В опытах на кроликах психогенный стресс вызывали фиксацией животного к станку в положении на спине. В результате стрессорного воздействия происходило торможение сократительной активности желудка и одновременное усиление сократительной активности двенадцатиперстной кишки. Данная стрессорная дискинезия вызывала дуоденогастральный рефлюкс, что подтверждалось *post mortem* наличием желчи в антральном отделе желудка. Полученные данные позволяют заключить, что стрессорная дискинезия гастродуоденальной зоны может рассматриваться как один из механизмов реализации патогенного потенциала стресса в язвенном поражении слизистой оболочки желудка. Торможение сократительной активности желудка сохранялось в условиях блокады *M*- или *H*-холинорецепторов,  $\alpha 2$ - и  $\beta 1/\beta 2$ -адренорецепторов. Сделано заключение, что данная реакция обусловлена действием стрессорного фактора гормональной природы (возможно, кортикотропин-рилизинг фактора) на неадренергические тормозные нейроны энтеральной нервной системы. В то же время угнетение сократительной активности желудка, по крайней мере частично, могло быть обусловлено и эндокринным действием катехоламинов, циркулирующих в крови, на  $\alpha$ -адренорецепторы гладкомышечных клеток. Проведенные эксперименты показали различие механизмов стрессорного усиления сократительной активности в проксимальном и дистальном отделах двенадцатиперстной кишки. Повышение сократительной активности двенадцатиперстной кишки в проксимальной части сохранялось в условиях блокады *M*- или *H*-холинорецепторов и  $\beta 1/\beta 2$ -адренорецепторов и было, по-видимому, обусловлено прямым действием стрессорного фактора гормональной природы на гладкомышечные



клетки. С другой стороны, усиление сократительной активности дистального отдела двенадцатиперстной кишки устранялось блокадой *M*- или *H*-холинорецепторов, а также  $\beta 1/\beta 2$ -адренорецепторов. Сделан вывод, что данная реакция обусловлена эндокринным действием катехоламинов надпочечников на возбуждающие  $\beta$ -адренорецепторы, локализующиеся на холинергических нейронах энтеральной нервной системы. Полученные данные позволяют заключить, что описанная стрессорная дискинезия, вызывающая заброс дуоденального содержимого в желудок, обусловлена, с одной стороны, прямым воздействием стрессогенных эндокринных факторов на гладкие мышцы желудка и двенадцатиперстной кишки, а с другой – их воздействием на неадренергические тормозные нейроны и возбуждающие холинергические нейроны энтеральной нервной системы.

*Овсянников Владимир Иванович  
Институт экспериментальной медицины  
197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12  
E-mail: vladovs@mail.ru*

#### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ КАК ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ТЕРАПИИ ДИСБИОЗА ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Л. С. Орешко, Е. А. Соловьева

*Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербург*

*Введение.* В последние годы наблюдается рост генетического заболевания – целиакии. Известно, что важной патогенетической составляющей для данного заболевания являются злаковые культуры, в составе которых содержатся различные фракции белков проламинов, наиболее токсичным из них является альфа-глиадин.

Многообразие патологических изменений при целиакии приводит к нарушению мембранного пищеварения, всасывания нутриентов и изменению качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Являясь мультифакториальным заболеванием, клинические проявления целиакии весьма разнообразны по направленности и обусловлены совокупностью комбинаций аллелей и полигенной системы.

В настоящее время целиакия встречается часто, болезнь принимает рецидивирующее течение с вовлечением в патологический процесс не только пищеварительной, но и эндокринной, дыхательной, скелетно-мышечной, нервной систем, кожи и ее придатков, что согласуется с данными литературы.

Исходя из патогенеза, успешной патогенетической терапией остается на сегодня аглутеновое питание, которое уменьшает токсичность, антигенность, улучшает межклеточные связи энтероцитов и способствует перевариванию нутриентов.

Для нормального функционирования процессов переваривания и поддержания микрофлоры кишечника больным целиакией необходимо питание, дополнительно включающее важные нутриенты, такие как витамины группы *B*, макро- и микроэлементы, пищевые волокна. Решением этой проблемы явилось использование функционального питания на основе водорослей, содержащего инулин, флоротаннины, фукоиданы, альгинаты, минеральные вещества (йод, хром, селен, цинк, кремний). Функциональное питание «Натив-Комплекс» благодаря составу и технологии обработки веществ оказывает антисептическое, противовоспалительное, секретостимулирующее, метаболическое и прокинетическое действие, что способствует устранению патофизиологических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных целиакией.

*Цели исследования.* Выявление дисбиотических изменений у больных целиакией и их коррекция с использованием лечебно-профилактического питания «Натив-комплекс».

*Материалы и методы.* В исследование были включены 20 больных целиакией с преобладанием констипации. Возраст пациентов составил  $31,8 \pm 9,5$  лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1:5,3 соответственно. Всем пациентам проводился стандартизированный опрос, анализ кала на дисбиоз с применением хроматографа-масспектрометра ГХ/МС Agilent. Все больные получали Фукус-желе «Натив-комплекс» по 40 г 2 раза в сутки за 15–20 минут до еды в течение 2-х месяцев.

*Результаты.* По данным стандартизированного опроса все пациенты предъявляли жалобы на желудочную и кишечную диспепсию, и жалобы, обусловленные нарушением усвоения питательных веществ. В клинической картине заболевания ведущей жалобой у пациентов были запоры (100%), сопровождающиеся урчанием в животе (70%), вздутием (50%), абдоминальными болями (65%). Кроме того, с высокой частотой отмечались жалобы на сухость кожи (75%), ломкость ногтей (85%), раздражительность (95%), слабость (95%), снижение работоспособности (90%), нарушение сна (80%), головные боли (70%), которые расценивались как признаки синдрома мальабсорбции. Частота стула у 75% пациентов составляла два раза в неделю, у 25% – 3 раза в неделю, в среднем количество дефекаций составило  $2,25 \pm 0,4$ , что являлось нарушением околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника – кишечной брадиаритмией. При оценке консистенции стула у 45% пациентов отмечен 1-й тип стула, у 40% пациентов – 2-й тип стула и у 15% пациентов – 3-й тип стула согласно Бристольской шкале.

Изучение микробиоценоза показало, что дисбиотические изменения наблюдались у всех обследуемых. Общая бактериальная масса у пациентов была ниже референтного значения и составила  $239589,0 \text{ кл/г} \times 10^5$  [ $147992,0 \times 10^5$ ;

299276,0 x 105]. Следует отметить, что нормальная флора составила 10,0%, условно-патогенная флора – 80,0%, грибки и вирусы – 10,0%. Особенностью кишечного микробиоценоза у обследованных явилось нарушение равновесности симбионтной флоры, которое проявлялось снижением содержания лактобактерий, бифидобактерий и бактериоидов, что свидетельствовало о выраженности дисбиоза. После проведенного курса дополнительного питания у пациентов отмечалась статистически значимая положительная динамика субъективных расстройств ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась нормализация околосуточного кишечного ритма у больных, получавших дополнительное питание. Так, 70% пациентов отмечали стул каждый день, 30% пациентов – через день. Средняя частота стула составила  $5,95 \pm 1,8$ . У 80,0% пациентов отмечен 4-й и 5-й типы стула, у 20,0% пациентов – 3-й тип стула согласно Бристольской шкале.

По результатам исследования показателей дисбиоза установлено, что после проводимого курса отмечается нормализация количественного и качественного состава микрофлоры у больных, которые выражались в увеличении процентного содержания нормальной флоры (20,0%) и уменьшении условно-патогенной флоры (75,0%), грибков и вирусов (5,0%). После проведенного курса количественное содержание общей бактериальной массы увеличилось до  $337473,0 \text{ кл/г} \times 10^5$  [ $283074,0 \times 10^5$ ;  $324142,0 \times 10^5$ ] за счет повышения нормальной микрофлоры семейства лактобактерий и бифидобактерий ( $p < 0,05$ ).

*Выводы.* Таким образом, дополнительное функциональное питание «На-тив-комплекс» на основе бурых водорослей, включающее альгинаты, фукоиданы, инулин и микроэлементы, у пациентов с целиакией, длительно соблюдающих аглютеновую диету, эффективно в целях уменьшения клинической симптоматики, проявляющееся нормализацией частоты и консистенции стула, и способствует повышению общей бактериальной массы и представителей облигатной флоры.

*Орешко Людмила Саварбековна*  
*Северо-Западный государственный медицинский*  
*университет им. И.И. Мечникова*  
*195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47*  
*E-mail: oreshkol@yandex.ru*

## 5-НТЗ-РЕЦЕПТОРЫ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМАХ НОЦИЦЕПЦИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫСЫ

С. С. Пантелеев, И. Б. Сиваченко, О. А. Любашина

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН*  
*Санкт-Петербург*

Одним из наиболее распространенных функциональных кишечных расстройств является синдром раздраженной кишки (СРК), который представляет собой серьезную проблему современной гастроэнтерологии и проктологии. Помимо нарушений моторно-секреторной деятельности нижних отделов желудочно-кишечного тракта, которые могут существенно нарушать пищеварительный процесс и, в частности, процессы всасывания и экскреции в толстой кишке, важным диагностическим признаком синдрома раздраженной кишки является абдоминальная боль, локализуемая в нижней части живота у больных с СРК. В основе генеза этой формы боли лежат нарушения в центральных серотонергических механизмах проведения и контроля ноцицептивной информации от толстой кишки в системе кишечник – мозг – кишечник. Эти нарушения являются одной из основных причин возникновения кишечной гипералгезии и аллодинии, которые наблюдаются у большинства пациентов с СРК. При этом нормальные физиологические раздражители толстой кишки начинают восприниматься как дискомфортные или даже болевые. Серотонин участвует в этих процессах в основном через спинальные и супраспинальные 5-НТЗ- и 5-НТ4-рецепторы, локализованные на нейронах висцеральных структур спинного и продолговатого мозга и играющие важную роль в формировании висцеральных ответов на абдоминальную боль. В частности, это касается ядра одиночного тракта (NTS) и вентролатеральной ретикулярной формации (vlRF), так как эти структуры получают прямые висцеральные входы от толстого кишечника, в том числе и ноцицептивные. Для оценки участия 5-НТЗ-рецепторов в ноцицептивных механизмах толстой кишки мы использовали модифицированную модель абдоминальной боли на крысах, согласно которой ноцицептивное колоректальное растяжение (КРР, 80 мм рт. ст.) имитирует боль, локализуемую в нижней части живота у пациентов с СРК. Исследование выполнено в четырех сериях опытов на наркотизированных уретаном (1,2 мг/кг, внутривенно) крысах линии Вистар. В первых двух сериях экспериментов, выполненных на «нормальных» крысах, изучались реакции нейронов NTS и vlRF на ноцицептивное КРР, соответственно. В двух следующих сериях опытов изучались реакции нейронов указанных ядер на аналогичное растяжение у крыс с экспериментальным колитом, инициированным введением в толстую кишку раствора пикрилсульфониевой кислоты (TNBS). В качестве физиологических маркеров абдоминальной боли служили реакции нейронов соответствующих ядер, а также изменения артериального давления, вызванные ноцицептивным колоректальным растяжением до и после внутривенного введения антагониста

5-НТЗ-рецепторов – гранисетрона. Показано, что гранисетрон у «нормальных» крыс и у крыс с колитом дозозависимо тормозил реакции нейронов обоих ядер и уменьшал падение артериального давления на ноцицептивное КРР. Однако у «нормальных» крыс эффективность торможения нейрональных реакций была более выражена в vIRF, тогда как у крыс с экспериментальным колитом более выраженные тормозные эффекты гранисетрона наблюдались в NTS. В докладе обсуждается роль центральных 5-НТЗ-рецепторов в бульбарных механизмах ноцицепции толстой кишки.

*Пантелеев Сергей Степанович  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
E-mail: panteleev@kolt.infran.ru*

#### ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА К УЛЬЦЕРОГЕННЫМ ФАКТОРАМ У КРЫС С ДИАБЕТОМ

Т. Т. Подвигина, Т. Р. Багаева, Л. П. Филаретова  
*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург*

Ранее в нашей Лаборатории было изучено влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренортикарной системы (ГГАКС) на чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенным факторам у интактных крыс. Показано гастропротективное действие эндогенного кортикостерона, выделяющегося во время острого стресса, и однократно введенного кортикостерона при его кратковременном действии. Обнаружен также гастропротективный эффект кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), который опосредовался через КРФ-рецепторы 1- и 2-го типа (КРФ1 и КРФ2-рецепторы) и через глюкокортикоидные гормоны. Проведение подобных исследований на крысах с диабетом представляет несомненный интерес, поскольку, с одной стороны, у таких крыс обнаружена повышенная чувствительность желудка к ulcerогенным факторам, а с другой стороны, при диабете показано повышение активности ГГАКС, проявляющееся прежде всего в повышении базального и стрессорного уровня кортикостерона в крови. Задачей настоящего исследования явилось изучение влияния КРФ и антагонистов КРФ-рецепторов на образование эрозий в желудке, вызванных индометацином, и возможной роли кортикостерона в появлении патологических нарушений при диабете, в частности, в увеличенной чувстви-

тельности слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию индометацина.

Диабет у крыс (самцы Спрей–Доули, массой 260 г) индуцировали введением стрептозотоцина (70 мг/кг, внутривентриально) за две недели до предьявления ulcerогенного фактора, в качестве которого использовали введение индометацина (35 мг/кг, подкожно) предварительно голодавшим крысам. КРФ (2.5 мг/кг) или антагонисты КРФ-рецепторов вводили за 15 минут до применения индометацина. Были использованы селективные антагонисты КРФ1- и КРФ2-рецепторов: NBI 27914 (10 мг/кг) и астрессин 2Б (50 мг/кг) соответственно, и неселективный антагонист КРФ рецепторов (астрессин, 50 мг/кг). Для выяснения роли кортикостерона использовали два подхода: а) адреналэктомия, которую проводили непосредственно перед введением стрептозотоцина, б) кратковременное угнетение синтеза кортикостерона метирапоном, который вводили в дозе 30 мг/кг, за 45 минут до введения индометацина. Через 4 часа после введения индометацина крыс декапитировали, определяли уровень глюкозы и кортикостерона в крови, тестировали площадь эрозий в слизистой оболочке желудка.

Введение стрептозотоцина крысам приводило к развитию диабета, о чем свидетельствовало значительное повышение уровня глюкозы в крови до голода (до 30 ммоль/л), увеличение потребления воды, снижение массы тела по сравнению с контрольными животными (с введением растворителя стрептозотоцина: цитратного буфера, рН 6). Наблюдаемое увеличение стрессорного уровня кортикостерона (в ответ на введение индометацина), увеличение массы надпочечников, снижение массы тимуса и селезенки свидетельствовали об активации ГГАКС при диабете. После введения индометацина у крыс с диабетом обнаружено значительное увеличение площади эрозий по сравнению с таковой контрольных животных. Введение КРФ оказывало гастропротективный эффект и у крыс с диабетом, снижая площадь эрозий практически до уровня контрольных значений. Для выяснения роли эндогенного КРФ в язвообразовании, крысам с диабетом вводили неселективный антагонист КРФ-рецепторов астрессин. Введение астрессина значительно увеличивало площадь эрозий по сравнению со значениями у крыс с диабетом без введения астрессина, что свидетельствует об участии КРФ в поддержании целостности слизистой оболочки желудка у диабетических животных. Введение NBI 27914 или астрессина 2Б также вызывало достоверное увеличение площади эрозий по сравнению со значениями у крыс с диабетом, которым вводили растворители антагонистов. Ни введение КРФ, ни введение антагонистов КРФ-рецепторов не приводило к изменению уровня кортикостерона в крови у исследованных крыс, который оставался на том же высоком уровне, как и после введения индометацина диабетическим крысам с введением растворителей.

Адреналэктомия сама по себе вызывала увеличение площади эрозий по сравнению с таковой ложнопериоперированных животных. Введение стрептозотоцина адреналэктомированным крысам не приводило к дальнейшему усугуб-

лению ulcerогенного действия индометацина. Тем не менее адреналэктомия оказывала существенное влияние на некоторые показатели у диабетических крыс: снижала уровень глюкозы в крови и потребление воды животными, увеличивала абсолютный и относительный вес тимусов. Введение метирапона, ингибитора синтеза кортикостерона, приводило к достоверному снижению площади эрозий в желудке крыс с диабетом по сравнению с таковой у диабетических крыс, которым вводили растворитель метирапона.

Таким образом, КРФ способен оказывать гастропротективный эффект на слизистую оболочку желудка у крыс с диабетом и этот защитный эффект опосредуется КРФ1- и КРФ2-рецепторами. Повышенный уровень глюкокортикоидов в крови крыс с диабетом способствует поддержанию высокого уровня глюкозы в крови и снижению массы тимусов, увеличению чувствительности слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию индометацина.

*Работа поддержана Программой ПРАН 1.26П.*

*Подвигина Татьяна Трофимовна  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
E-mail: tpodvigina@yandex.ru*

#### ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТОМ ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ

А. В. Пушкина, Е. Б. Авалуева, И. А. Данилова

*Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербурге*

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из самых распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Принято относить данную патологию к функциональным заболеваниям, однако появляется все больше работ, посвященных изучению активации иммунной системы и роли воспаления слизистой оболочки толстой кишки в этиопатогенезе синдрома раздраженного кишечника.

*Цель исследования:* оценка основных параметров локального Т (CD 4+, CD 8+)-клеточного и гуморального В (CD 20+) – клеточного иммунитета у пациентов с синдромом раздраженного кишечника до и после использования препарата висмута трикалия дицитрата.

*Материал и методы.* В исследование включено 15 пациентов с установленным на основании Римских Критериев Диагностики III-го пересмотра [21] диагнозом синдром раздраженного кишечника: у 11 из них заболевание с преобладанием диареи (СРК-Д), у 4 – с преобладанием запора (СРК-З). Средний возраст пациентов составил  $51,3 \pm 12,4$  лет. Участники исследования получали лечение препаратом висмута трикалия дицитрата по схеме: по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетка на ночь в течение трех недель. Всем участникам проводилось кратное (до и после лечения) эндоскопическое исследование дистальных (сигмовидного, ректального) отделов толстой кишки с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов. Таким образом, в исследовании было изучено 30 колонобиоптатов, в которых определяли показатели местного Т-клеточного (CD 4+, CD 8+) и В-клеточного (CD 20+) иммунитета с использованием моноклональных антител фирмы “BondLeica” к CD 4+ Т-лимфоцитам, CD 8+ Т-лимфоцитам и CD 20+ В-лимфоцитам в патологоанатомическом отделении клиники № 2 ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург).

*Результаты.* 1. Выраженных структурных изменений в слизистой оболочке толстой кишки при гистологическом исследовании не было выявлено. 2. ИГХ методом выявлена воспалительная инфильтрация эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Определялось статистически значимое увеличение количества как CD 4+- и CD 8+-, так и CD 20+-лимфоцитов (соответственно  $Me=30/Q1=20$  и  $Q3=40$ ;  $Me=25/Q1=15$  и  $Q3=30$ ;  $Me=25/Q1=6$  и  $Q3=60$  в поле зрения). Высокие показатели CD 20+ свидетельствуют о хронизации воспалительного процесса в толстой кишке. Также в слизистой оболочке толстой кишки выявлено формирование отсутствующих в норме очаговых лимфоидных инфильтратов из CD 4+-, CD 8+- и CD 20+-лимфоцитов. 3. После курса терапии синдрома раздраженного кишечника отмечено статистически значимое снижение основных показателей локального иммунного ответа (CD 4+-, CD 8+- и CD 20+-лимфоцитов;  $p=0.001$ ,  $p=0.02$  и  $p=0.005$  соответственно), снижение количества очаговых скоплений из CD 20+- В-лимфоцитов ( $p=0.023$ ).

*Заключение:* В ходе проведенного исследования выявлено повышение активности Т-клеточного и В-клеточного иммунитета, что свидетельствует о наличии активного воспаления в слизистой оболочке толстой кишки у данной группы пациентов, хронизации процесса, подтверждается теория о роли воспаления в этиопатогенезе синдрома раздраженного кишечника. Результаты проведенного исследования демонстрируют выраженную противовоспалительную эффективность препарата висмута трикалия дицитрата и целесообразность его назначения при данной патологии.

*Пушкина Анна Васильевна  
Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова  
195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47  
E-mail: pushkina.anna.md@mail.ru*

## МОДУЛЯЦИЯ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ЛЕПТИНА И ГРЕЛИНА В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Л. Н. Смелышева, А. П. Кузнецов  
*Курганский государственный университет*

Интерес представляли половые различия в содержании лептина и грелина в сыворотке крови у здоровых молодых людей и девушек в условиях фона и при действии эмоционального стресса (экзаменационная сессия).

Известно, что лептин и грелин имеют реципрокные взаимодействия, которые проявляются на уровне гипоталамуса, где имеются специфические рецепторы к каждому из этих пептидов (Altman J., 2002). Для изучения влияния тонуса вегетативной нервной системы на содержание гормонов, регулирующих пищевое поведение, нами было проведено предварительное изучение вегетативного статуса и выделено три варианта соотношений регуляторных механизмов: ваготония, нормотония и симпатикотония.

По результатам полученных данных в условиях эмоционального стресса выявлены статистические обоснованные различия в содержании лептина и грелина в сыворотке крови в зависимости от половой принадлежности. В общей группе обследованных девушек концентрация лептина имела тенденцию к снижению с  $9,51 \pm 1,04$  до  $8,40 \pm 0,88$  нг/мл, в группе юношей, наоборот, тенденцию к повышению с  $2,65 \pm 0,64$  нг/мл до  $3,38 \pm 0,56$  нг/мл. Максимальные межгрупповые значения лептина выявлены в группе юношей – симпатотоников  $5,51 \pm 0,01$  нг/мл, а минимальные – ваготоников  $1,74 \pm 0,54$  нг/мл.

У девушек эмоциональный стресс нивелировал различия, обусловленные исходным тонусом вегетативной нервной системы, преобладала унифицированная реакция для всех подгрупп, когда значения лептина «выравниваются». В то время как у юношей в условиях стресса характер вегетативных влияний сохранялся в подгруппах, концентрация лептина возрастала в ряду В-Н-С ( $p < 0,05$ ). По полученным данным можно заключить, что у девушек в условиях эмоционального стресса вегетативные корреляты лептина не зависели от исходного тонуса вегетативной нервной системы, и нет достоверных межгрупповых различий в сравнении с фоновыми показателями. В группах юношей, наоборот, эмоциональный стресс сохранял характер вегетативной регуляции.

Результаты собственных исследований по содержанию грелина при действии эмоционального стресса позволяют заключить, что количественные изменения и их характер зависят от гендерной принадлежности и исходного вегетативного статуса. При действии эмоционального стресса содержание грелина в общей группе обследованных девушек увеличивалось в сравнении с фоновыми показателями с  $1,85 \pm 0,03$  нг/мл до  $2,20 \pm 0,05$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). В то время как в общей группе юношей происходила тенденция к снижению плазменного грелина с  $8,05 \pm 0,43$  нг/мл до  $7,07 \pm 0,6$  нг/мл, достигающая достоверности при нормотонии с  $8,58 \pm 0,57$  нг/мл до  $7,31 \pm 0,47$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). В подгруппах

девушек эмоциональный стресс повышал концентрацию грелина, независимо от исходного тонуса вегетативной нервной системы. Таким образом, у девушек отмечалась универсальная адаптивная реакция в условиях стресса. Грелин как маркер энергетического баланса в условиях эмоционального напряжения является значимым фактором метаболического и энергетического дефицита. У юношей ответные вегетативные реакции грелина сохранялись в условиях эмоционального стресса, что объясняет наиболее выраженную реакцию снижения концентрации грелина, обусловленной нормотонусом.

Можно заключить, что разнонаправленные изменения в содержании лептина и грелина при действии стресса сигнализируют о смене реципрокных взаимосвязей данных пептидов. Повышение уровня грелина у девушек в условиях эмоционального напряжения свидетельствует о более быстрой реакции на дефицит пластических и энергетических ресурсов. У юношей наблюдается обратная динамика изменения грелина, которая отражает особенности мужского организма при воздействии стресса использовать уже имеющиеся пластические запасы, стабилизируя метаболизм, тем самым не накапливать жировые отложения.

*Смелышева Лада Николаевна  
Курганский государственный университет  
Курган, ул. Советская, 63, каб. 116  
E-mail: Smelishva@yandex.ru*

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТОНКОЙ КИШКИ ДВУХ ПОКОЛЕНИЙ ПОТОМСТВА ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ФИТОПРЕПАРАТАМИ НА ОСНОВЕ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ

О. В. Сторчило

*Одесский Национальный медицинский университет  
Украина*

Использование ядерных технологий для обеспечения энергетических потребностей общества и испытания атомного оружия способствуют повышению радиационного фона. Это приводит к постоянному воздействию низких доз радиации на живые организмы. Кроме прямого влияния на облучаемый организм это вызывает возникновение соматической патологии у нескольких поколений его потомков (в виде роста опухолей, нарушений эмбрионального развития и генетических изменений) и снижение их функциональной способности, в том числе и функциональной активности тонкой кишки, как наиболее радиочувствительного отдела желудочно-кишечного тракта. Поэтому актуаль-

ным является не только определение функциональных нарушений у потомства облученных животных, но и возможность их предупреждения. С этой целью в последнее время значительное внимание уделяется фитопрепаратам, как малотоксичным комплексным средствам с широким спектром действия и мягким пролонгированным эффектом. Одним из таких фитопрепаратов являются плоды расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertner, которые благодаря высокому содержанию мембранотропных биологически активных веществ применяются при лечении целого ряда заболеваний – от артритов и воспалений до опухолей. Ранее в условиях *in vitro* нами был показан радиопротекторный эффект суммарного экстракта плодов расторопши на активность глюкозной транспортной системы у потомства 1-го поколения облученных голодными самцов крыс. Интересно было узнать, сохраняется ли этот эффект в условиях воздействия *in vivo* на облучаемых животных. Поэтому целью работы стало исследование функциональной активности тонкой кишки двух поколений потомства облученных самцов крыс, которые перед облучением получили с пищей молотые плоды расторопши.

В условиях *in vitro* определяли уровень транспорта мономерных (глюкоза, глицин) и димерных (мальтоза, глицил-глицин) субстратов в аккумулирующие препараты слизистой тонкой кишки (АПС) двух поколений потомства самцов крыс, однократно облученных дозой 0,5 Гр, которые перед облучением получили с пищей молотые плоды расторопши пятнистой. АПС формировали по методу А.М. Уголева и соавт. [1970] и инкубировали в течение 1 часа при  $t=37^{\circ}\text{C}$  в оксигенированной среде. Во все инкубационные среды была добавлена желчь кролика.

Ранее нами было показано, что транспортная активность тонкой кишки потомства 1-го поколения облученных животных зависит от функционального состояния родителей неодинаково для субстратов разного происхождения: факт облучения натошак самцов крыс не изменяет активности систем транспорта углеводов разной степени полимерности и разнонаправленно изменяет активность систем транспорта свободного глицина (достоверно повышая) и его димера (достоверно снижая) у потомства 1-го поколения. Во 2-ом поколении происходит достоверное снижение относительно показателей интактных групп уровня транспорта всех субстратов, кроме свободного глицина, показатели транспорта которого приближаются к таковым в интактной группе.

Облучение животных в состоянии сытости нивелирует влияние облучения по всем указанным транспортным системам до уровня показателей интактных групп у их потомства 1-го поколения, но не 2-го – здесь происходит достоверное снижение активности систем гидролиза и транспорта всех субстратов ниже показателей как для интактных животных, так и для потомства 1-го поколения.

В то же время у потомства 1-го поколения самцов, получивших перед облучением с пищей молотые плоды расторопши, активность системы транспорта свободной глюкозы была достоверно выше, чем в соответствующих группах потомства 1-го поколения облученных голодными и сытыми самцами, а также

в интактной группе – в 1,8 раза, в 1,5 раза и в 1,6 раза соответственно; активность системы транспорта *M*-глюкозы, образованной при гидролизе мальтозы – в 1,6 раза во всех сравниваемых группах; показатели активности системы транспорта свободного глицина совпадали с таковыми в группе потомства 1-го поколения облученных сытыми самцами и незначительно превышали показатели интактной группы, но были достоверно ниже, чем у потомства облученных голодными самцами. Активность системы транспорта «пептидного» глицина, образованного при гидролизе глицил-глицина, была в 1,2 раза выше, чем у потомства 1-го поколения облученных голодными самцами и практически не отличалась от таковой в остальных группах 1-го поколения.

Однако у потомства 2-го поколения показатели активности как гидролитических, так и транспортных систем по всем субстратам вне зависимости от их происхождения достоверно превышали показатели в соответствующих группах потомства облученных голодными и сытыми самцами, а также в интактной группе. Так, активность транспорта свободной глюкозы была выше почти втрое, в 3,6 раза и в 2,5 раза соответственно, активность транспорта *M*-глюкозы – в 2,7 раза, в 2,9 раза и почти вдвое соответственно; активность системы транспорта свободного глицина была выше в 1,8 раза, в 2,6 и в 1,7 раза соответственно, а системы транспорта «пептидного» глицина, образованного при гидролизе глицил-глицина – вдвое, в 2,8 раза и в 1,5 раза соответственно.

Таким образом, радиопротекторный эффект расторопши, полученной с пищей самцами перед облучением, реализуется для углеводных субстратов разной степени полимерности у их потомства двух поколений и только во 2-м поколении – для субстратов белкового происхождения разной степени полимерности.

*Сторчило Ольга Вячеславовна  
Одесский Национальный медицинский  
университет, Украина  
E-mail: alena-61@mail.ru*

## ВЛИЯНИЕ СОМАТОТИПА НА КИСЛОТООБРАЗУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДКА

Ф. А. Струтинский, А. Н. Орган, В. В. Федаш,  
Л. Д. Полякова, В. Н. Строкова, М. С. Чокинэ

*Институт физиологии и санокреатологии АН Республики Молдова  
Кишинев, Молдова*

Функционирование пищеварительной системы в оптимальных лимитах является важным условием, обеспечивающим хорошее состояние не только са-

мой системы, но и организма в целом. Механизм регуляции кислотообразующей функции желудка чрезвычайно сложный и, несмотря на свою изученность, требует дальнейших исследований. В задачу исследований входило выявление влияния соматотипа на кислотообразующую функцию желудка. Это позволит более объективно прогнозировать проявления этой функции, а также выработать эффективные мероприятия оздоровительного и профилактического характера. Особенности кислотообразующей функции желудка были исследованы на пациентах, которые по показателям тестирования были отнесены к астеническому, нормостеническому или гиперстеническому типам конституции.

Кислотность внутрижелудочного содержимого определяли с помощью двухоливных зондов и ацидогастрометра в области корпуса желудка, где сконцентрирована основная часть кислотообразующих желез. Ацидограмму кислотообразующей функции желудка составляли на основании исходной *pH*-метрии и снятия показателей в динамике через 10, 20, 30 и 40 минут натощак. По результатам фиброгастроскопии у всех пациентов не выявлено видимых морфофункциональных изменений слизистой желудка.

Результаты исследований изменения кислотности в области корпуса желудка у лиц астенического типа показали следующую динамику. Исходная кислотность желудочного содержимого составила  $3,41 \pm 0,55$  *pH*, на 10-й минуте она составила до  $3,46 \pm 0,55$  *pH*, к 20-й минуте –  $3,59 \pm 0,52$ , к 30-й минуте –  $3,46 \pm 0,52$  и на 40-й минуте –  $2,77 \pm 0,12$  *pH*.

Лица астенического типа являются преимущественно симпатотониками, у которых симпатическое звено нервной системы оказывает превалирующее влияние на функциональное состояние кислотообразования желудка.

Исследование кислотообразующей функции желудка у лиц нормостенического типа выявило следующую картину кислотности в зоне кислотообразующих желез. Исходная кислотность в зоне кислотообразования составляла  $1,60 \pm 0,26$  *pH*. В последующие периоды наблюдений отмечена тенденция к повышению кислотности по сравнению с исходными показателями: через 10 минут *pH* составил  $1,50 \pm 0,12$ ; через 20 минут –  $1,47 \pm 0,09$  и 50 минут –  $1,35 \pm 0,14$ .

Иная картина кислотообразующей функции желудка выявлена у лиц гиперстенического типа. Исходные показатели *pH*-метрии у них более низкие и составляют  $pH 1,45 \pm 0,17$ . Дальнейшие исследования выявили следующую динамику кислотности желудка: на 10-й минуте *pH* находилась на уровне  $1,40 \pm 0,17$ ; 20-й минуте –  $1,45 \pm 0,10$ ; 30-й минуте –  $1,48 \pm 0,08$  и 40-й минуте –  $1,35 \pm 0,05$ . Результаты исследований показали, что у пациентов гиперстенического типа рефлекторное звено в кислотообразовании желудка слабо стимулирует процесс кислотообразования. Повышение кислотности происходит за счет влияния эндокринно-гуморальной системы. Таким образом, выполненные исследования показали, что соматотип индивида оказывает значительное влияние на кислотообразующую функцию желудка.

*Струтинский Федор Алексеевич*  
Институт физиологии и санокреатологии АН РМ  
Молдова, 2028 Кишинев, ул. Академическая, 1  
E-mail: [nutrivit@yandex.ru](mailto:nutrivit@yandex.ru)

## ПРИНЦИПЫ ПИТАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С ТИПОМ КОНСТИТУЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Ф. А. Струтинский, Л. Д. Полякова, В. Н. Строкова, М. С. Чокинэ

*Институт физиологии и санокреатологии АН Республики Молдова  
Кишинев, Молдова*

Несмотря на то, что наука о питании сегодня достигла значительных успехов, саногенный потенциал этого направления далеко не исчерпан.

В последние годы ученые и практики стали развивать целый ряд элементов, которые представляют большой интерес для персонализированной медицины будущего. Одним из таких подходов является разработка систем питания, учитывающих более широкий спектр индивидуальных особенностей человека. К настоящему времени нет эффективной модели индивидуального подхода в питании. Конструктивным подходом в этом плане представляется система питания в соответствии с типом конституции, которая может обеспечить прогресс, новизну и успех в этом направлении.

Фундаментальной основой такого подхода является концепция питания в соответствии с типом конституции, которая предусматривает построение питания с учетом комплекса индивидуальных морфофизиологических, метаболических и психических особенностей каждого соматотипа, с последующим определением оптимальной структуры калорийности рационов питания и дифференциации пищевых продуктов, направленных на обеспечение оптимизации метаболического и морфофункционального статуса личности и укрепление здоровья.

Питание в соответствии с типом конституции человека строится на следующих принципах.

*Принцип дифференциации типов конституции.* Данный принцип предполагает дифференциацию любой популяции на три типа конституции: астенический, нормостенический и гиперстенический.

Учитывая, что соматотип человека является генетически детерминированным, то становится очевидным, что главной целью определенного соматотипа должно быть поддержание его особенностей в саногенных лимитах, как определяющих состояние его здоровья.

*Принцип оптимизации метаболического и морфофизиологического функционирования.* Обмен веществ является генетически детерминированным, типичным для лиц конкретного типа конституции. Несмотря на общую цель питания, направленную на утоление чувства голода и укрепление здоровья, каждый соматотип эти задачи реализует по-своему, преследуя совершенно противоположные подходы.

Главная задача каждого соматотипа заключается в том, чтобы питание только поддерживало данный от природы уровень обмена веществ, но не стимулировало его.

*Принцип дифференциации пищевых продуктов.* Данный принцип предусматривает использование продуктов питания с учетом особенностей типа конституции, физиологического состояния и метаболической реакции организма. Такой подход предусматривает необходимость учитывать трофологический статус каждого соматотипа, т.е. обусловленную конституцией человека совокупность адекватных структурно-функциональных и метаболических взаимоотношений в организме, обеспечивающих поддержание оптимального гомеостаза и широких адаптационных резервов.

*Принцип активности функциональных особенностей желудочно-кишечного тракта.* Суть настоящего принципа заключается в том, что характер секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта у представителей каждого типа конституции имеет свои особенности, направленные на максимально эффективное переваривание продуктов и их соотношения, характерные для каждого типа, что обеспечивает протекание обменных процессов в саногенных лимитах.

С другой стороны, пищеварительная система имеет достаточно стабильные механизмы, блокирующие переваривание продуктов, не типичных для данного типа конституции, т.е. защищающих организм от процессов, способных вызывать нарушения в метаболизме. Этот механизм проявляется в разной активности соответствующих ферментативных систем.

Таким образом, питание в соответствии с типом конституции, учитывающее вышеописанные принципы, позволит удовлетворить индивидуальные биологические потребности организма в энергии и нутриентах, профилактировать дисфункцию органов пищеварения, обмен веществ и ожирение, что положительно скажется на процессах поддержания и укрепления здоровья.

*Струтинский Федор Алексеевич*  
*Институт физиологии и санокреатологии АН РМ*  
*Молдова, 2028 Кишинев, ул. Академическая, 1*  
*E-mail: nutritiv@yandex.ru*

## ВЛИЯНИЕ ПОСТУПАЮЩИХ С ПИЩЕЙ МЕТАЛЛОВ (ЦИНК, МЕДЬ, РТУТЬ) НА ПРОТЕОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА РЫБ

А. Ф. Тарлева<sup>1</sup>, В. В. Кузьмина<sup>2</sup>, В. Т. Комов<sup>2</sup>, В. А. Шептицкий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко*  
*Тирасполь, Республика Молдова*

<sup>2</sup>*Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН*  
*Борок, Ярославская обл.*

*Цель работы* – изучение воздействия металлов на активность протеаз, функционирующих в кишечнике рыб. Проведено два цикла экспериментов. В первом цикле исследовали влияние на активность протеаз кишечника рыб биогенных металлов (цинк, медь), во втором – ртути. Объект исследования – молодь карпа *Cyprinus carpio* L. В первой серии экспериментов использовали рыб массой  $9.2 \pm 0.4$  г. Рыбы, разделенные на 13 групп – по 5 особей в каждой (контроль и 12 экспериментальных групп), получали корм, содержащий металлы (сернокислый цинк или сернокислую медь –  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в количестве 10, 100 или 200 мг/кг по металлу). Рыб группы А, получавших одну порцию корма (5% от массы тела), содержащего металлы, анализировали через 5 часов. Рыб группы В кормили дважды с интервалом в 24 часа и анализировали через 5 часов после второго кормления. Во второй серии экспериментов рыб массой  $8.9 \pm 0.8$  г кормили ежедневно в 16 часов желированным кормом. Рыбы контрольной группы получали корм, содержащий ртуть в количестве 0.014 мг/кг, опытной – 0.66 мг/кг. В первой серии опытов, проводившейся в течение 6 месяцев, определения проводили один раз в месяц. Во второй серии опытов, проводившейся в течение 6 недель, материал анализировали через каждые две недели. Для получения ферментативно активных препаратов слизистую от 5 особей объединяли в равных пропорциях и тщательно перемешивали. Навески слизистой гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе с небольшим количеством раствора Рингера для холоднокровных животных (103 мМ NaCl, 1.9 мМ KCl, 0.45 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1.4 мМ MgSO<sub>4</sub>, pH 7.0) при температуре 0–4 °С. Гомогенаты разводили раствором Рингера в соотношении 1:99. Субстрат – 1% казеин. Активность протеаз (преимущественно трипсин КФ 3.4.21.4) определяли модифицированным методом Ансона в 5 повторениях с учетом фона и выражали в единицах скорости реакции, мкмоль/(г•мин). Количество продуктов реакции определяли при помощи фотоэлектроколориметра КФК-2 (длина волны 670 нм). Данные обработаны статистически с использованием приложения EXCEL программы MS Office'XP. Достоверность результатов оценивали по F-критерию Фишера для малых выборок при уровне значимости  $p \leq 0.05$ ,  $p \leq 0.01$  и  $p \leq 0.001$ .



Влияние цинка и меди, содержащихся в пище рыб, на активность протеаз слизистой оболочки кишечника карпа. Данные, касающиеся влияния цинка и меди на активность протеаз слизистой оболочки кишечника рыб, свидетельствуют о зависимости эффекта от количества металлов (табл. 1). Под влиянием ионов цинка активность протеаз снижается в меньшей степени, чем под влиянием ионов меди. При этом у рыб группы А, получавших пищу, содержащую металлы в количестве 10 мг/кг, под влиянием цинка протеолитическая активность слизистой достоверно повышается относительно контроля. Лишь максимальное количество цинка вызывает достоверное снижение уровня ферментативной активности. Под влиянием меди активность протеаз достоверно снижается в обоих вариантах эксперимента.

Полученные данные принципиально близки ранее полученным результатам исследования влияния цинка и меди на ферменты рыб разных видов. Однако в условиях *in vitro* активность протеаз у рыб разных таксономических групп снижается значительно – до 95% (Кузьмина и др., 2005). При этом большее влияние меди на пищевое поведение рыб по сравнению с цинком может быть

Таблица 1. Влияние поступающих с пищей цинка и меди на протеолитическую активность слизистой оболочки кишечника

| Количество цинка в корме (мг/кг) | Активность протеаз (мкмоль/г•мин) | Количество меди в корме (мг/кг) | Активность протеаз (мкмоль/г•мин) |
|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Контроль 0                       | 3.09±0.11<br>100%                 | Контроль 0                      | 3.09±0.11<br>100%                 |
| Группа А 10                      | 3.27±0.27<br>+5.8%                | Группа А 10                     | 2.26±0.08<br>-26.9% (p<0.01)      |
| 100                              | 2.01±0.46<br>-34.9% (p<0.05)      | 100                             | 2.27±0.08<br>-26.5% (p<0.01)      |
| 200                              | 2.03±0.38<br>-34.3% (p<0.05)      | 200                             | 2.19±0.07<br>-29.1% (p<0.01)      |
| Группа Б 10                      | 3.01±0.26<br>-2.6%                | Группа Б 10                     | 2.88±0.07*<br>-6.8% (p<0.05)      |
| 100                              | 2.84±0.24<br>-8.1%                | 100                             | 2.68±0.07<br>-13.3% (p<0.05)      |
| 200                              | 1.87±0.29<br>-39.5% (p<0.01)      | 200                             | 2.61±0.06<br>-15.5% (p<0.05)      |

Примечание: Достоверно значимые различия между группами А и Б отмечены \*.

Таблица 2. Влияние ртути, содержащейся в пище, на активность протеаз в кишечнике карпа

| Уровень активности протеаз (мкмоль/г•мин) |                              |                             |                             |                             |                              |
|---|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 1 неделя                                  | 2 недели                     | 3 недели                    | 4 недели                    | 5 недель                    | 6 недель                     |
| Контроль<br>1.47±0.03                     | Контроль<br>1.66±0.05        | Контроль<br>1.60±0.05       | Контроль<br>1.64±0.07       | Контроль<br>1.86±0.16       | Контроль<br>1.87±0.13        |
| Опытная группа<br>1.07±0.02*              | Опытная группа<br>1.27±0.10* | Опытная группа<br>1.66±0.07 | Опытная группа<br>1.68±0.06 | Опытная группа<br>1.96±0.12 | Опытная группа<br>2.38±0.04* |

Примечание: \* – различия активности пищеварительных ферментов у рыб опытной и контрольной групп достоверны (p≤0.05).

связано с тем, что цинк является одним из наиболее сильных индукторов металлотионеинов, а медь – самым слабым (Pourang et al., 2004).

Влияние ртути, содержащейся в пище рыб, на активность протеаз слизистой оболочки кишечника карпа. У рыб, получавших корм с ртутью в течение 6 месяцев, в течение первых двух месяцев наблюдалось достоверное уменьшение массы слизистой оболочки кишечника у рыб опытной группы до 27 и 23% (табл. 2). В течение 3-х последующих месяцев различия между опытом и контролем исчезали. Через 6 месяцев активность протеиназ достоверно превышала контроль на 27%. Результаты второго опыта подтвердили тенденцию изменения характера динамики активности протеаз. Уровень протеолитической активности слизистой оболочки у рыб, получавших ртуть с кормом, через две недели снизился на 38.5% по сравнению с контролем. В последующие сроки наблюдалось последовательное увеличение ферментативной активности на 26.0 и 52.7% (через 4 и 6 недель соответственно). Различия в степени и сроках влияния ртути в этих опытах, по всей вероятности, обусловлены разным изначальным состоянием рыб (во второй серии опытов уровень активности был изначально в 4.5 раза выше). Таким образом, вопреки традиционному представлению о негативном действии ртути на различные процессы, возможен стимулирующий эффект на активность протеолитических ферментов у рыб.

#### Литература:

- Кузьмина В.В. Физиология питания рыб. Влияние внешних и внутренних факторов. Борок: Принтхауз. 2008.  
 Pourang N., Dennis J.H., Ghourchian H. Tissue distribution and redistribution of trace element in shrimp species with the emphasis on the roles of metallothionein // Ecotoxicology. 2004. V.13. P.519–533.

Тарлева Анастасия Федоровна  
 Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко  
 Молдова, 3300 Тирасполь  
 E-mail: kobka\_85@mail.ru

Е. И. Ткаченко

*Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербург*

Основным условием выживания человеческой популяции в период ноосферогенеза является установление гармоничных отношений человека с внешним и внутренним (эндозкологией) миром. Это определяется, по А.М. Уголеву, принципами биологической культуры, свода гуманистических, биологических, этических, физиологических правил, основанных на законах природы. Они определяют здоровый образ жизни, корректное поведение человека в ноосфере и здоровое питание как составляющую часть биологической культуры. При этом человек рассматривается как надорганизменная система, включающая и микробиоту, также участвующую в регуляции метаболического фенотипа и в конечном итоге определяющую состояние здоровья или болезни. Это позволило нам предложить теорию «Терапевтических инфекций» – слабовирулентную, слабопатогенную микробиоту, которая с учетом других факторов может формировать различные соматические заболевания, а также предложить «синдром эндозкологической недостаточности», включающий, кроме диспепсии, морфофункциональных изменений органов, дисбиоза, ещё метаболические расстройства и изменения пищевого статуса. Коррекция микробиоты про-, пре-, мета-биотиками оказалась эффективной в механизмах иммуномодуляции, лечения метаболических расстройств, а также ряда инфекционных заболеваний. Кроме того, в коррекции питания, с учётом потребности микробиоты, заложены и резервы влияния на формирование интеллекта и психологическое функционирование человека. Эти факты позволили нам выделить новое учение – клиническую микробиологию и разработать 11 принципов её формирования. Таким образом, управление микробиотой – эффективный путь профилактики и лечения заболеваний и гармонизации отношений с окружающим миром в процессе ноосферогенеза.

*Ткаченко Евгений Иванович  
Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова  
195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47  
E-mail: tkachenkoe@mail.ru*

Л. П. Филаретова, О. Ю. Морозова, Т. Р. Багаева

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург*

Желудочно-кишечный тракт в целом и желудок в частности чрезвычайно чувствительны к различным стрессорным ситуациям. Язвенная болезнь желудка, которая остается широко распространенной патологией, рассматривается как «болезнь стресса». Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), широко используемые в клинике, оказывают нежелательные побочные эффекты, среди которых серьезную опасность представляет повреждающее действие на желудочно-кишечный тракт. Высокая ulcerогенность и широкая распространенность этих препаратов обуславливают то обстоятельство, что НСПВП (наряду со стрессорными факторами) вносят наибольший вклад в развитие язвенной патологии. В настоящей работе в экспериментах на крысах последовательно изучалась роль глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при активации гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС), в защите слизистой оболочки желудка от повреждающего действия стрессоров и НСПВП. При рассмотрении вопроса о влиянии глюкокортикоидных гормонов на слизистую оболочку желудка при стрессе мы исходили из предположения о том, что глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся во время стресса, оказывают адаптивное действие и в отношении слизистой оболочки желудка. Следовательно, мы изначально предполагали гастропротективное, а не ulcerогенное (как это традиционно рассматривалось) действие этих гормонов. Результаты проведенных исследований позволили сделать заключение о том, что действие глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при остром стрессе, направлено на поддержание целостности слизистой оболочки желудка. Одним из важных механизмов, обеспечивающих гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов при стрессе, является их благотворное влияние на микроциркуляцию в желудке. Согласно полученным данным глюкокортикоидные гормоны также могут претендовать на роль гастропротективных факторов при действии НСПВП. Мы показали, что введение НСПВП в ulcerогенных дозах приводит к увеличению продукции глюкокортикоидных гормонов, которые, в свою очередь, помогают слизистой оболочке желудка противостоять повреждающему действию НСПВП. Гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов в условиях введения НСПВП может обеспечиваться за счет их поддерживающего влияния на уровень глюкозы в крови, на кровоток и продукцию слизи в желудке и за счет их затушевывающего влияния на увеличенную моторную активность и микрососудистую проницаемость желудка. Следовательно, глюкокортикоид-

ные гормоны, продуцирующиеся в ответ на действие НСПВП, являются естественными защитными факторами, поддерживающими целостность слизистой оболочки желудка при дефиците простагландинов, индуцированном НСПВП. В дальнейших исследованиях было выявлено компенсаторное кооперативное взаимодействие между глюкокортикоидными гормонами и простагландинами в регуляции поддержания целостности слизистой оболочки желудка, при котором ослабленное гастропротективное действие одного фактора компенсируется усиленным защитным влиянием другого. В условиях, когда такая компенсация невозможна в силу ослабления обоих гастропротективных факторов, слизистая оболочка желудка оказывается особо уязвимой. Таким образом, глюкокортикоидные гормоны – естественные гастропротективные факторы, имеющие важное значение при действии НСПВП. Следует принимать во внимание, что использование в клинике НСПВП, причем не только неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), но также и селективных ингибиторов ЦОГ-2 особенно опасно в отношении язвенной болезни в желудке для пациентов с дефицитом продукции глюкокортикоидных гормонов, в том числе и вызванным гормональной терапией.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 16-04-01196а.*

*Филаретова Людмила Павловна  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
E-mail: ilaretovalp@yandex.ru*

#### СТРАТЕГИЯ СОЗДАНИЯ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ САНОКРЕАТОЛОГИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ

Ф. И. Фурдуй, В. К. Чокинэ, В. Ф. Фурдуй,  
В. Г. Врабие, А. Г. Глижин

*Институт физиологии и санокреатологии АНМ  
Кишинев, Молдова*

С развитием санокреатологии, призванной разработать научные и практические основы целенаправленного формирования и поддержания здоровья человека, остро встал вопрос о целесообразности использования нутриентов для обеспечения не только пластической, энергетической, каталитической, защитной, детоксикационной, лечебной, стимуляторной и ингибиторной, креативной, но и саногенной функции, в целях реализации генетической программы формирования и поддержания здоровья, предупреждения преждевременной

димиляции и деградации организма человека. Существующие системы питания далеко не решают эту проблему, о чем свидетельствует мнение известного ученого трофолога академика А.М. Уголева о том, что причиной целого ряда болезней является неправильное питание и что патологии, обусловленные необоснованным и недостаточным питанием, распространены гораздо шире, чем сердечно-сосудистые и злокачественные заболевания.

Более того, по данным ВОЗ, традиции питания, принятые американской и западной цивилизацией в последние 100 лет, способствуют развитию хронических болезней, таких как болезни сердца, гипертония, некоторые формы раковых болезней и др.

Разработанная А.М. Уголевым теория адекватного питания, является более совершенной, по сравнению с другими, поскольку она привнесла в теорию сбалансированного питания физиологические закономерности механизма пищеварения, его регуляцию. Однако и она, как и дальнейшее развитие представления о пищеварении и питании В.А. Тутельяна, А.А. Покровского, Г.К. Шлыгина, Л.С. Василевской и др., не решают проблему целенаправленного формирования и поддержания здоровья и предупреждения преждевременной деградации.

С точки зрения санокреатологии система питания человека является главным фактором, с помощью которого представляется возможным направленно воздействовать на общее состояние организма, на целенаправленное формирование, поддержание здоровья и предупреждение преждевременной общевойсковой его деградации, для чего необходимо разработать новую теорию, которая базировалась бы не только на существующих теориях и системах, но и на новой аксиоматике, ориентирующей питание на целенаправленное формирование и поддержание здоровья отдельных органов и организма в целом.

Стратегия санокреатологической системы питания предусматривает, в зависимости от возрастных периодов роста, развития и жизнедеятельности организма, преимущественное влияние на различные функции, доминирующие в эти периоды: 1) на этапе внутриутробного онтогенеза продукты питания должны выполнять индукторную и креативную функции в реализации генетической саногенной программы развития в плане инициации и осуществления различных специфических метаболических процессов и структурных основ клеток, тканей, органов; 2) на раннем этапе постнатального онтогенеза – креативную, энергетическую, каталитическую и протекторную; 3) на этапе относительно устойчивой морфо-физиологической деятельности организма – энергетическую, гомеостатирование морфо-функционального состояния организма, протекторную; 4) в период димиляции и деградации структур и функций жизненно важных органов – протекторную, стимуляторную, детоксикационную. Стратегия предусматривает направленный подбор нутриентов с тем, чтобы обеспечить не только основной обмен и оперативную, профессиональную деятельность организма, но и доминирующие функции в различные возрастные периоды для целенаправленного формирования и под-

держания здоровья, учитывая при этом общее состояние организма, включительно желудочно-кишечного тракта, и специфику влияния окружающей среды.

Мы ясно отдаем себе отчет о научно-технических трудностях в решении указанной стратегии, однако, значимость ее, для направленного формирования и поддержания здоровья человека, оправдывает усилия соответствующих специалистов.

*Фурдуй Федор Иванович*

*Институт физиологии и санокреатологии АН Молдовы*

*Молдавия, MD - 2028 Кишинев, ул. Академическая, 1*

*E-mail: valentina.ciochina@gmail.com*

### ВСАСЫВАНИЕ МОНОСАХАРИДОВ В ТОНКОЙ КИШКЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ УГЛЕВОДОВ В РАЦИОНЕ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Ф. И. Фурдуй<sup>1</sup>, В. А. Шептицкий<sup>1,2</sup>, Л. Н. Чебан<sup>1</sup>, Е. В. Сыника<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт физиологии и санокреатологии АНМ, Кишинев,*

<sup>2</sup>*Приднестровский госуниверситет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь  
Республика Молдова*

*Целью работы* является исследование особенностей всасывания глюкозы и фруктозы в тонкой кишке под влиянием диет с различным содержанием углеводов в период раннего постнатального онтогенеза.

Исследования выполнены на крысах-самцах породы Вистар. После отъема (на 18–19-й день) крысята опытных групп находились в течение 6 недель на диетах с высоким содержанием углеводов (59% от массы корма и 78,2% от количества потребляемой энергии), низким содержанием углеводов (20% от массы корма и 27,9% потребляемой энергии), либо на безуглеводной диете, после чего часть животных каждой из опытных групп были переведены на стандартный рацион питания и содержались на нем в течение 3 дней, 2 либо 6 недель. Контролем служили животные, содержащиеся после отъема на стандартном рационе питания. Для исследования всасывания моносахаридов использовали метод перфузии изолированного сегмента тонкой кишки *in situ* (single-pass intestinal perfusion).

Установлено, что диета с высоким содержанием углеводов приводит к повышению скорости всасывания глюкозы (в 1,3–1,5 раза) и фруктозы (в 1,5–1,8 раза) в тонкой кишке в зависимости от исходной концентрации моносахаридов в перфузионных растворах (25, 50 и 75 мМ).

В условиях диеты с низким содержанием углеводов всасывание моносахаридов при их исходной концентрации 25 мМ достоверно не меняется, а при более высоких концентрациях субстратов (50 и 75 мМ) наблюдается понижение скорости всасывания глюкозы (в 1,4–1,6 раза), а фруктозы – в 1,4–1,5 раза.

Исходя из данных опытов с применением флоридзина, изменения всасывания глюкозы в условиях диет с высоким и низким содержанием углеводов сопровождаются соответственно повышением либо понижением активного компонента ее транспорта.

В результате безуглеводной диеты происходит резкое снижение всасывания глюкозы (в 3 и более раз), в то время как всасывание фруктозы (12,5–75 мМ) практически отсутствует.

Перевод животных с диеты с низким содержанием углеводов на стандартную приводит к нормализации всасывания как глюкозы, так и фруктозы в тонкой кишке уже спустя 3 суток.

В отличие от этого, перевод животных с диеты с высоким содержанием углеводов на стандартный рацион питания приводит лишь к частичной нормализации всасывания фруктозы и, позднее, глюкозы. Уровень всасывания моносахаридов при этом остается значимо выше контрольного уровня даже спустя продолжительное время (6 недель) после перевода животных с высокоуглеводной диеты на стандартную.

Перевод животных с безуглеводной диеты на стандартную вызывает постепенное увеличение всасывания глюкозы и фруктозы, однако даже спустя 6 недель скорость всасывания глюкозы остается в 1,5 раза, а фруктозы – в 3,6 раза ниже, чем у животных контрольной группы, что свидетельствует о развитии недостаточности кишечного всасывания моносахаридов у взрослых животных вследствие безуглеводной диеты в раннем постнатальном онтогенезе.

Таким образом, диета с высоким содержанием углеводов и безуглеводная диета продолжительностью 6 недель в раннем постнатальном онтогенезе, в отличие от диеты с низким содержанием углеводов, способствуют развитию нарушений всасывания моносахаридов в тонкой кишке белых крыс. Полученные данные свидетельствуют о возможности целенаправленного влияния на уровень функциональной активности транспортных систем тонкой кишки с помощью пищевых факторов в период раннего постнатального онтогенеза.

*Шептицкий Владимир Александрович*

*Институт физиологии и санокреатологии АН Молдовы*

*Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко*

*Молдавия, MD-2060, Кишинев*

*E-mail: septitchi@mail.ru*

## ЗНАЧЕНИЕ ОТКРЫТИЙ АКАДЕМИКА А.М. УГОЛЕВА ДЛЯ РАЗВИТИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО И ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

И. Е. Хорошилов

*Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Санкт-Петербург*

Открытие Александром Михайловичем Уголевым в 1958 году мембранного (пристеночного) пищеварения сыграло важную роль для развития энтерального и парентерального питания

Характерной особенностью мембранного кишечного пищеварения является очень высокая скорость переваривания пищевых нутриентов, благодаря тесной сопряженности пищеварительных и всасывательно-транспортных процессов. Благодаря открытию мембранного пищеварения, А.М. Уголевым было сформулировано представление о «пищеварительно-транспортном конвейере» тонкой кишки. В последующие годы российскими учеными, в частности, Ю.М. Гальпериным были раскрыты и дополнены механизмы пристеночного пищеварения, в частности, было показано наличие пищеварительных ферментов (панкреатических и кишечных гидролаз) не только на мембранах энтероцитов, но и в пристеночном слое слизистых наложений в виде так называемых флоккулярных структур химуса.

На сегодняшний день известны 5 последовательных этапов кишечного пищеварения: 1) полостное гетерофазное пищеварение; 2) пристеночное пищеварение в надэпителиальном слое слизистых наложений; 3) мембранное пищеварение на микроворсинках апикальной мембраны энтероцитов; 4) внутриклеточное пищеварение; 5) эндогенное пищеварение в органах и тканях.

В 1969 году американский хирург Н. Randall впервые применил элементные смеси для энтерального (зондового) питания больных. В начале 1970-х годов в нашей стране Е.П. Кураповым и соавт. были предложены смеси для зондового питания из обычных продуктов («зонд-1», «зонд-2» и др.). В том же году в США начала промышленно выпускаться первая смесь для энтерального питания «Изокал», используемая в клиниках и до настоящего времени. В начале 1970-х годов в Институте питания АМН СССР под руководством академика А.А. Покровского были разработаны «энпиты» – первые отечественные продукты для энтерального питания.

Практически до конца 1970-х годов в нашей стране в клинической практике, в основном, использовалось парентеральное (внутривенное) питание. Хотя еще академик А.М. Уголев подчеркивал, что длительное парентеральное питание нефизиологично, поскольку приведет к нарушению микроэкологии кишечника человека и выработки кишечных гормонов. С начала 1980-х годов началась активная разработка энтеральных смесей, в 1983 году была разрабо-

тана первая отечественная смесь «Инпитан», а в 1988 году – сбалансированная смесь «Оволакт».

В настоящее время в клинической практике используют более 300 различных смесей для энтерального питания, это стандартные, полуэлементные и модульные смеси, а также смеси «направленного действия»: почечные, печеночные, диабетические, легочные, иммунные.

С начала 2000-х годов началось широкое применение энтеральной нутриционной поддержки во всех больницах России. В настоящее время энтеральное питание назначается при различных клинических состояниях, когда обычное пероральное питание невозможно. Это отсутствие сознания, полная и неполная анорексия, раннее питание после операций, кишечная мальабсорбция, острый панкреатит, болезнь Крона, язвенный колит, почечная или печеночная недостаточность, кахексия при злокачественных новообразованиях и др.

Парентеральное питание используется сегодня лишь в тех ситуациях, когда энтеральное питание невозможно: кишечная непроходимость, продолжающееся кровотечение или перфорации в желудочно-кишечном тракте, неукротимая рвота, псевдомембранозный колит, тонкокишечные свищи и т.п.

Остается нерешенным ряд важных вопросов. До сих пор не определен юридический статус специалистов, занимающихся проведением парентерального и энтерального питания. Нами в последние годы неоднократно поднимался вопрос о введении новой клинической специальности «врач-нутрициолог» – специалист по энтеральному и парентеральному питанию.

Таким образом, благодаря открытию академиком А.М. Уголевым в 1958 году мембранного кишечного пищеварения, стало возможным осуществлять энтеральное питание тяжелобольных пациентов, и эта лечебная технология заняла достойное место в числе методов интенсивной терапии.

*Хорошилов Игорь Евгеньевич  
Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова  
195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47  
E-mail: ighor1@yandex.ru*

# ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ К ВЫСОКИМ КОНЦЕНТРАЦИЯМ САХАРОЗЫ

А. Д. Цикуниб

Адыгейский государственный университет  
Майкоп

Физиолого-биохимический смысл адаптации пищеварительной системы к качественному и количественному составу пищи состоит в первую очередь в изменении активности и диапазона действия пищеварительных ферментов [4, 6]. Питание современного человека характеризуется резким в эволюционном плане и интенсивным в количественном выражении изменением нутриентного состава, вызванного избыточным потреблением насыщенных жиров и сахарозы [2, 3]. Так, уровень потребления сахарозы населением Республики Адыгея за последние годы составил в среднем 73,1 г, а отношение сахарозы к калорийности рациона – 100 ккал : 2,6–4,8 г. В то же время в традиционном питании адыгов содержание сахарозы составляло в среднем 11,6 г, а на каждые 100 калорий потреблялось сахарозы в 3,7–6,9 раза меньше, чем в настоящее время [5]. Избыточное потребление сахарозы выступает фактором риска развития сахарного диабета, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, кариеса у детей [1, 3, 6, 7, 8], при этом большинство исследователей связывают механизмы воздействия сахарозы с высоким гликемическим эффектом, меняющим гормональный профиль организма, а данные, рассматривающие сахарозу как самостоятельное химическое соединение, способное непосредственно повлиять на процесс пищеварения и усвоение пищевых веществ, практически отсутствуют.

Целью наших исследований явилось изучение особенностей влияния высоких концентраций сахарозы на вкусовую чувствительность к сладкому и активность ферментов желудочно-кишечного тракта.

*Материалы и методы.* Вкусовую чувствительность к сладкому определяли у разных возрастных групп населения ( $n=199$ ) органолептическим методом с использованием растворов сахарозы различной концентрации. Действие сахарозы на активность пищеварительных ферментов изучали в диапазоне концентраций 0,75–4,5% в условиях *in vitro*. Объектами исследования служили  $\alpha$ -амилаза слюны человека (КФ 3.2.1.1), панкреатическая липаза быка (КФ 3.1.1.3), сахарозо-изомальтазный комплекс кишечника цыплят (СИК, КФ 3.2.1.48). Активность  $\alpha$ -амилазы определяли амилокластическим методом, липазы – по количеству жирных кислот, образующихся при гидролизе молочного жира (глубина гидролиза) за определенный промежуток времени (скорость гидролиза) под действием глицеринового экстракта поджелудочной железы. Исследования по выявлению влияния избыточного потребления сахарозы на активность СИК были проведены в 2 этапа. I этап – получение экстракта СИК

из изолированного тонкого кишечника птиц, содержащихся в условиях разного уровня потребления сахарозы, II этап – исследование влияния различных концентраций сахарозы на активность СИК по глубине гидролиза сахарозы и накоплению глюкозы. Концентрацию глюкозу определяли глюкозооксидазным методом с использованием прописи, представленной в тест-наборе «Фотоглюкоза». Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре «UNIKO».

*Результаты и обсуждение.* Диагностика вкусовой чувствительности к сладкому показала большой интервал варьирования в зависимости от возраста, пола и уровня потребления сахарозы. Так, в возрасте 15–19 лет, 20–24 года и 25–45 лет выявляется соответственно: высокая чувствительность к сахарозе – у 27,7, 25,0 и 10,0% лиц; нормальная – у 47,7, 44,6 и 53,3%; низкий порог чувствительности – у 16,9, 20,7 и 23,3%; не смогли идентифицировать свои вкусовые ощущения – 7,7, 9,7 и 13,3% испытуемых. При этом девушки идентифицировали сладкий вкус в растворе сахарозы в 1,2 раза меньшей концентрации, чем юноши, более 88,8% лиц, проявивших высокую способность к распознаванию сладкого вкуса, регулярно потребляют меньше сладкого, чем участники, проявившие низкую чувствительность к сахарозе. Преимущественное потребление суточного количества сахара во время ужина снижало вкусовую чувствительность к сладкому на 10,2% и более.

Исследование влияния сахарозы на активность ферментов желудочно-кишечного тракта показали, что с увеличением концентрации сахарозы активность  $\alpha$ -амилазы снижается с 302 до 144 ЕД, что приводит к снижению интенсивности переваривания крахмала. Сахароза выступает активатором панкреатической липазы, причем активирующее действие начинается с малых концентраций, существенно возрастает с увеличением концентрации сахарозы, но до определенных значений, выше которых активность липазы не меняется, но держится на высоком уровне. Максимальное увеличение скорости (в 2,0 раза) и глубины гидролиза нейтрального жира (в 1,4 раза) достигается при концентрации сахарозы в модельной среде равной 1,5%. Изучение влияния сахарозы на активность СИК, добытого из кишечника птиц, получавших в течение месяца сахарозу (СИК<sub>опытн</sub>) и не получавших сахарозу (СИК<sub>контр</sub>), показали, что с увеличением концентрации сахарозы с 0,75 до 1,5% активность СИК<sub>опытн</sub> возрастает в 1,4 раза, достигая наибольшей скорости ( $V_{\max}$ ) образования продукта гидролиза – глюкозы.  $V_{\max}$ , достигаемая СИК<sub>контр</sub>, в 1,6 раза меньше, чем  $V_{\max}$ , достигаемая СИК<sub>опытн</sub>. Такую разницу можно объяснить не только разницей в активности фермента, но также разницей в их количестве: видимо, у птицы, в рационе которой в течение всей жизни практически отсутствует сахароза, в кишечнике вырабатывается мало СИК, и, наоборот, у птицы, в рационе которой в течение всего опыта была добавлена сахароза, в кишечнике вырабатывается больше СИК и с большей активностью.

*Заключение.* Исследования показали, что сахароза оказывает разнонаправленное эффекторное влияние на активность отдельных ферментов желудочно-кишечного тракта: в высоких концентрациях снижает активность  $\alpha$ -амилазы и интенсивность гидролиза крахмала, активирует панкреатическую липазу, по-

вышая скорость и глубину гидролиза нейтрального жира, приводит к индукции активности и количества сахарозо-изомальтазного комплекса кишечника, увеличивая скорость расщепления сахарозы. Регулярное избыточное потребление сахарозы снижает вкусовую чувствительность к сладкому и провоцирует ее избыточное потребление.

#### *Литература:*

1. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение. М. Бином. 2004.
2. Гаппаров М.М., Казаков Е.Ф. Баланс производства и потребления сахаристых веществ. Экономика и управление. (2): 18–20. 1988.
3. Кузьмина Н.Н. Интенсивность кариеса зубов у 15-летних детей, проживающих в центральном федеральном округе России. Клинические исследования. (1): 27–45. 2009.
4. Уголев А.М. Теория адекватного питания. СПб. Наука. 1991.
5. Цикуниб А.Д., Кайтмесова С.Р. Потребление сахарозы различными группами населения Республики Адыгея. Научно-информационный журнал НИИ КП АГУ «Наука: комплексные проблемы». (1):36–44. 2013.
6. Шлыгин Г.К. Роль пищеварительной системы в обмене веществ / Г.К. Шлыгин // М.: Синергия. – 2001. С. 35–40.
7. Kritchevsky D. Diet and atherosclerosis. The journal of nutrition, health & aging. Vol. 5 (3):155–159. – 2001.
8. Kromhout D. Diet and cardiovascular diseases. The journal of nutrition, health & aging. –Vol. 5(3):144–149. 2001.

*Цикуниб Аминет Джахфаровна  
Адыгейский государственный университет  
385000 Майкоп, ул. Школьная 161  
E-mail: cikunib58@mail.ru*

## ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯРНОСТИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА КИШЕЧНИКА

К. А. Шемеровский

*Институт экспериментальной медицины  
Санкт-Петербург*

Циркадианный ритм эвакуаторной функции кишечника является одним из фундаментальных биоритмов, обеспечивающих регулярную элиминацию токсических и канцерогенных веществ из организма человека. Регулярность этого биоритма является закономерным признаком оптимального функционирования всего организма, залогом высокого уровня качества здоровья и качества жизни. Однако нарушение регулярности циркадианного ритма кишечника выявляется почти у 50% работающих лиц (и у 44% из 2 500 обследованных

медицинских работников), что приводит к повышению риска большинства внутренних болезней.

Для своевременной диагностики нарушений циркадианной регулярности кишечного ритма предложена «Экспресс-диагностика регулярности кишечника». С этой целью нами разработан валидизированный опросник, состоящий из шести ключевых вопросов с пятью вариантами ответов на них. Вопросы касаются следующих моментов. Регулярность и кратность околосуточного ритма питания. Кратность эвакуаторной функции кишечника (раз в день). Обычный момент приема максимального объема пищи в течение суток. Обычный момент реализации кишечного ритма в течение четырех периодов суток (утро, день, вечер, ночь). Число реализаций эвакуаторной функции кишечника за 7 дней одной недели. Склонность приему слабительных средств. Кроме основных шести вопросов в разработанную анкету вносятся данные антропометрии, возраста и пола.

Данная экспресс-диагностика позволяет диагностировать три основных стадии нерегулярности циркадианного биоритма эвакуаторной функции кишечника. Первая стадия (легкая) – при частоте ритма кишечника 5–6 раз в неделю. Вторая стадия (умеренная) – при частоте стула 3–4 раза в неделю. Третья стадия (тяжелая) – при частоте кишечного ритма 1–2 раза в неделю.

Экспресс-диагностика регулярности кишечного ритма позволила установить следующие факты.

Обнаружено, что у лиц с регулярным стулом (7 раз в неделю) преобладает утренняя фаза опорожнения кишечника, а у пациентов с неежедневным стулом (1–6 раз в неделю) доминирует вечерняя фаза дефекации. Это соответствует принципу: «Чем раньше дефекация – тем реже констипация (запор)».

Выявлено, что у лиц с регулярным ритмом стула вероятность ожирения не превышает 10%, а у пациентов с нерегулярным стулом риск ожирения достигает 28%.

Показано, что у лиц с регулярным (ежедневным) ритмом стула уровень качества жизни доминирует на уровне 80–100% от оптимального, а у пациентов с нерегулярным (не ежедневным) ритмом дефекации качество жизни находится преимущественно в диапазоне 40–60% от оптимального уровня.

Разработанная нами новая медицинская технология «Экспресс-диагностика регулярности кишечника» является неинвазивной, экономичной и быстро выполнимой (2–3 минуты).

Применение этого экспресс-метода может способствовать быстрой донозологической диагностике и устранению самых ранних факторов риска внутренних болезней.

*Шемеровский Константин Александрович  
Институт экспериментальной медицины  
197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12  
E-mail: constshem@yandex.ru*

## ВСАСЫВАНИЕ УГЛЕВОДОВ В ТОНКОЙ КИШКЕ ПРИ СТРЕССЕ

В. А. Шептицкий<sup>1,2</sup>, Л. Н. Чебан<sup>1</sup>, Е. В. Сыника<sup>1</sup>,  
Л. Г. Былич<sup>2</sup>, О. А. Воронцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии и санокреатологии АНМ, Кишинев,  
<sup>2</sup>Приднестровский госуниверситет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь  
Республика Молдова

В докладе будут обобщены результаты изучения проблемы всасывания углеводов в тонкой кишке при стрессе, которая, несмотря на свою актуальность и практическую значимость, до настоящего времени остается одной из наиболее дискуссионных проблем физиологии всасывания.

Исследования выполнены в хронических опытах *in vivo* на крысах-самцах Вистар с изолированным по методу Тири-Велла в модификации А.М. Уголева и Б.З. Зарипова (1979) сегментом тонкой кишки. Расчеты кинетических констант активного транспорта глюкозы проведены с использованием методики Л.В. Громовой и др. (2002).

В качестве модели кратковременного стресса различной силы использовали антиортостатическую нагрузку (-30, -60 или -90°) и жесткую иммобилизацию животных опытных групп в течение 120 минут. Хронический стресс моделировали применением периодической жесткой иммобилизации (3 часа ежедневно) животных опытных групп на протяжении 20 суток. Пробы перфузионного раствора собирали через 5 часов после окончания каждого стрессогенного воздействия. Контролем служили животные, содержащиеся в тот же период времени в обычных условиях.

В результате проведенных исследований были обнаружены быстрые перестройки всасывания моносахаридов в тонкой кишке в состоянии кратковременного стресса: при чрезмерном стрессе, вызванном жесткой иммобилизацией или антиортостатической нагрузкой (-60 или -90°) в течение 120 минут, происходит снижение скорости всасывания глюкозы, начиная уже с 10–20-й минуты стрессирования, степень которого пропорциональна силе стрессора и зависит от продолжительности его действия, в то время как при умеренном стрессе, вызванном антиортостатической нагрузкой с меньшим углом наклона (-30°), наблюдается противоположный эффект – скорость всасывания глюкозы увеличивается.

Опыты с применением флоридина показывают, что снижение скорости всасывания глюкозы в тонкой кишке при кратковременном стрессе большой силы происходит за счет существенного понижения активного компонента ее транспорта, опосредованного транспортером SGLT1, в то время как пассивный транспорт увеличивается. Обнаружено, что в условиях одночасовой антиортостатической нагрузки (-90°) константа Михаэлиса для активного транспорта глюкозы ( $K_t$ ) не меняется, максимальная скорость активного транспорта ( $J_{max}$ ) снижается примерно в 3 раза, а коэффициент пассивной диффузии ( $K_d$ ) уве-

личивается в 1,5 раза. В отличие от всасывания глюкозы, на протяжении антиортостатической нагрузки (-90°) продолжительностью 120 минут скорость всасывания фруктозы в тонкой кишке увеличивается при ее исходных концентрациях 50 и 75 мМ, что сходно с изменением пассивного компонента транспорта глюкозы в этих условиях. В наших опытах при кратковременном стрессе, вызванном жесткой иммобилизацией или антиортостатической нагрузкой (-90°), наблюдается некоторая стимуляция мембранного гидролиза мальтозы, а также снижение скорости всасывания глюкозы, образующейся при мембранном гидролизе сахарозы и мальтозы, и увеличение скорости всасывания фруктозы, образующейся при мембранном гидролизе сахарозы, в результате чего эффективность сопряжения гидролиза дисахаридов и всасывания глюкозы понижается.

В результате исследования всасывания углеводов у животных, находящихся в состоянии хронического стресса, обнаружены существенные изменения транспорта свободных глюкозы и фруктозы, начиная с 5–6-х суток иммобилизационного стрессирования: всасывание глюкозы поступательно снижается и стабилизируется на 14–20-е сутки на уровне, не превышающем 45% от уровня контроля; всасывание фруктозы сначала значительно увеличивается (максимально на 12-е сутки), а затем понижается (16–20-е сутки). Опыты с применением флоридина и флоретина показали, что снижение скорости всасывания глюкозы в тонкой кишке в условиях хронического иммобилизационного стресса связано с редукцией активного компонента ее транспорта, опосредованного транспортером SGLT1, а на заключительном периоде стрессирования, кроме этого, – с редукцией пассивного компонента, опосредованного транспортером GLUT2. Изменения всасывания моносахаридов, образующихся в результате мембранного гидролиза дисахаридов, при стрессе в основном носят сходный характер с динамикой всасывания свободных моносахаридов. В отличие от всасывания свободной фруктозы, на заключительном периоде стрессирования не выявлено достоверных изменений всасывания фруктозы, образующейся в результате мембранного гидролиза сахарозы.

Результаты исследования путей реализации влияния стресса на деятельность транспортных систем тонкой кишки свидетельствуют об участии в обнаруженных при стрессе изменениях всасывания углеводов различных подтипов  $\alpha$ -адренорецепторов, дофаминовых, главным образом,  $D_2$ -рецепторов, а также  $\beta$ -адренорецепторов. Важную роль в изменениях всасывания углеводов при кратковременном стрессе большой силы и развитии нарушений всасывания при хроническом стрессе играют  $Ca^{2+}$ -зависимые механизмы, а также интенсификация процессов перекисного окисления липидов.

Таким образом, стресс неоднозначно влияет на деятельность различных транспортных систем тонкой кишки, что свидетельствует о возможности профилактики нарушений, связанных со стрессовыми изменениями всасывания в тонкой кишке, путем подбора нутриентов. Полученные данные открывают перспективы для разработки методов целенаправленной профилактики и кор-



рекции стрессовых нарушений транспортной функций тонкой кишки с помощью как фармакологических, так и диетических средств.

*Шептицкий Владимир Александрович  
Институт физиологии и санокреатологии АН Молдовы  
Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко  
Молдавия, MD-2060, Кишинев  
E-mail: septitchi@mail.ru*

## МЕМБРАННОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ У ЖИВОТНЫХ (ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ)

Г. Г. Щербаков, А. В. Яшин, А. П. Курдеко,  
Ю. К. Коваленок, Г. В. Куляков

*Санкт-Петербургская государственная  
академия ветеринарной медицины  
Витебская государственная академия  
ветеринарной медицины  
Беларусь*

В конце 1950-х годов в гастроэнтерологии произошло важное событие, положившее начало новому направлению в ее развитии, приведшее к пересмотру многих существующих положений и являющееся в настоящее время определяющим в этой области науки и практики. Речь идет о крупном открытии академиком А.М. Уголевым пристеночного, контактного, или мембранного пищеварения, осуществляющего промежуточные и заключительные стадии расщепления (гидролиза) пищевых веществ при контакте их с ферментами, структурно связанными с наружной поверхностью мембран эпителиальных клеток тонкой кишки (энтероцитов) и интегрирующего (объединяющего) процессы гидролиза и транспорта (всасывания) образующих продуктов, способных к всасыванию, то есть мономеров.

Ферменты, находящиеся на мембране энтероцитов, имеют двойное происхождение – адсорбированные из полости кишки (преимущественно ферменты поджелудочной железы и кишечного сока) и ферменты, синтезированные в цитоплазме энтероцитов и транслоцированные (перешедшие) на наружную поверхность энтероцитов (собственно кишечные ферменты).

Показано, что за счет мембранного пищеварения расщепляется до 60% связей пищевых молекул. Считается также, что в функциональном плане (в основном ферментативные аспекты) и структурном отношении (преимущественно состояние мембраны энтероцитов) мембранное пищеварение является высокочувствительной системой клеточно-молекулярного уровня к различного рода

неблагоприятным пищевым и другим факторам. В результате стало известно, что существует патология мембранного пищеварения.

Открытие мембранного пищеварения дало возможность понять патогенез многих желудочно-кишечных болезней.

Обобщая материалы, относящиеся к патологиям мембранного пищеварения, в настоящее время выделяют следующие его нарушения.

1. Нарушение структуры ворсинок слизистой тонкой кишки, состоящих из эпителиальных клеток.

2. Нарушения ультраструктуры кишечных клеток, сопровождающиеся преимущественно дедукцией микроворсинок мембраны кишечных клеток.

3. Общее снижение ферментативной активности поверхности мембраны эпителиальных клеток тонкой кишки.

4. Селективные (отдельные, некоторые) дефекты ферментативной активности поверхности мембраны энтероцитов, характеризующиеся отсутствием одного или нескольких ферментов.

5. Изменение сорбционных свойств мембранных структур энтероцитов, сопровождающееся нарушением адсорбции ферментов из полости кишки и синтезированных энтероцитами.

6. Расстройства резорбции и секреции воды энтероцитами, при которых нарушается перенос пищевых веществ (субстратов) из полости тонкой кишки на ее поверхность.

7. Расстройства моторики тонкой кишки, при которых также нарушается перенос субстратов из полости кишки на ее поверхность.

8. Изменения моторики, при которых уменьшается продолжительность контакта субстрата с поверхностью тонкой кишки (например, при так называемых гипермоторных расстройствах).

Кроме того, дефекты мембранного пищеварения могут быть:

– Генерализованными, если снижается активность всех или большинства ферментов, обеспечивающих мембранный гидролиз, что бывает при нарушениях структуры ворсинок слизистой тонкой кишки и ультраструктуры мембраны энтероцитов;

– Селективными (генетические или приобретенные) отдельных ферментов, например, недостаточность лактазы, инвертазы, мальтазы и др.

В докладе будут приведены другие материалы, касающиеся этой проблемы, обсуждены механизмы возникающих нарушений и демонстрироваться более двадцати ультраструктурных препаратов тонкой кишки разных видов животных и уровней активности ферментов, осуществляющих мембранное пищеварение.

*Щербаков Григорий Гаврилович  
Санкт-Петербургская государственная  
академия ветеринарной медицины  
196084 Санкт-Петербург, Черниговская ул., 5  
E-mail: anatoliy-yashin@yandex.ru*

## СОМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Н. И. Ярушкина, Т. Р. Багаева, Л. П. Филаретова

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург*

Классической чертой висцеральной боли является ее отражение в соматические области. Хроническая язва желудка может вызывать изменение соматической болевой чувствительности у крыс (Yarushkina et al, 2006). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обычно используемые в клинике, такие как индометацин, вызывают побочные эффекты. Помимо хорошо известного действия НПВП на желудок, эти препараты оказывают нежелательные эффекты на тонкий кишечник.

Задача исследования состояла в изучении соматической болевой чувствительности в условиях поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванного однократным введением индометацина в дозе (35 мг/кг, подкожно), предварительно (в течение 24 часов) голодавшим и не голодавшим крысам. Через 4 часа после введения индометацина голодавшие крысы получали пищу. Соматическую болевую чувствительность тестировали на основании латентного периода реакции отведения хвоста (tail flick test). Латентный период измеряли как в условиях формирования эрозий в желудке (через 1–4 часа после введения индометацина), так и в условиях формирования повреждений в тонком кишечнике (через 24, 48 и 72 часов после введения индометацина). В те же временные интервалы тестировали содержание кортикостерона в плазме крови, массу тимуса и надпочечников, артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Индометацин вызывал образование эрозий в желудке через 2–4 часа после введения только у предварительно голодавших крыс. Эрозии в желудке полностью заживали через 48 часов после введения индометацина, однако их заживление сопровождалось развитием повреждений в тонком кишечнике через 24, 48 и 72 часа после введения индометацина, как у предварительно голодавших, так и не голодавших крыс. Патологический процесс, развивающийся в тонком кишечнике, характеризовался проявлением признаков хронического стресса: длительным увеличением содержания кортикостерона в плазме крови, гипертрофией надпочечников, инволюцией тимуса и потерей массы тела, а также падением артериального давления и увеличением частоты сердечных сокращений. Формирование вызванных индометацином повреждений как в желудке, так и в тонком кишечнике, приводило к увеличению латентного периода болевой реакции (соматической гипоалгезии). В то же время латентный период болевой реакции не изменялся у крыс без предварительного голодания, у которых не было вызванных индометацином повреждений в желудке. Это позволило предположить, что увеличение латентного периода было вызвано патологическими изменениями в желудочно-кишечном тракте, а не действием

индометацина самого по себе. Данное предположение подтверждается результатами нашего исследования о том, что уменьшение вызванных индометацином повреждений в желудочно-кишечном тракте приводит к устранению соматической гипоалгезии. Уменьшение вызванных индометацином повреждений в желудке или тонком кишечнике достигалось за счет предварительного введения кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) в гастропротективной дозе (1.25 мкг/кг, внутривенно) или ампициллина (800 мг/кг x 4, перорально), соответственно. Предварительное введение КРФ или ампициллина предотвращало увеличение латентного периода болевой реакции (соматическую гипоалгезию) через 2, 4 и 72 часа после введения индометацина.

Таким образом, соматическая гипоалгезия, развивающаяся в условиях формирования повреждений в желудочно-кишечном тракте, вызванных действием индометацина, может служить индикатором патологического процесса в ЖКТ.

*Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (РНФ) № 14-15-00790.*

*Ярушкина Наталья Ильинична  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
E-mail: Yarni60@mail.ru*

## Авторский указатель

### А

Авалуева Е.Б. 102  
Алексеева А.С. 39, 46  
Алёхина Г.Г. 30  
Андреева Ю.В. 50, 93  
Афонин Б.В. 27

### Б

Багаева Т.Р. 46, 100, 115, 130  
Барилко М.С. 30  
Баутин А.Е. 81  
Бачу А.А. 31  
Бедняков Д.А. 88  
Беликов В.Л. 81  
Березина Т.П. 95  
Борщёв Ю.Ю. 39  
Будкевич Е.В. 34, 36  
Будкевич Р.О. 34, 26  
Былич Л.Г. 126

### В

Воронцова О.А. 126  
Врабие В.Г. 116

### Г

Глижин А.Г. 116  
Головкин А.С. 81  
Горелов И.И. 81  
Грефнер Н.М. 37, 46  
Громова Л.В. 37, 39, 43, 46  
Гросу В.В. 41  
Груздков А.А. 39, 43, 46

### Д

Данилова И.А. 102  
Дмитриева Ю.В. 39, 46

### Е

Ермоленко Е.И. 39

### З

Зайцева Н.С. 48  
Зарипов Б.З. 43  
Золотарев В.А. 50, 93  
Зорин С.Н. 79

### К

Каримова И.И. 72  
Клиорин А.И. 51  
Клюева Н.З. 53  
Ковалёнок Ю.К. 56, 128  
Комиссарчик Я.Ю. 37  
Комкова О.П. 59  
Комов В.Т. 111  
Коротько Г.Ф. 60  
Кудешова Г.Т. 72  
Кузнецов А.П. 61, 104  
Кузьмина В.В. 63, 66, 111  
Кузьминова Н.С. 69  
Куляков Г.В. 128  
Курдеко А.П. 56, 128  
Кучкарова Л.С. 72

### Л

Леденцова С.С. 86  
Леорда А.И. 75  
Листопадова Л.А. 31  
Любашина О.А. 99  
Лященко Ю.Н. 76, 78

### М

Мазо В.К. 79  
Мазурок В.А. 81  
Мамонова Н.В. 84  
Маньяков А.В. 86  
Мартьянов А.С. 88  
Метельский С.Т. 90  
Морозова О.Ю. 59, 115  
Муровец В.О. 93

### Н

Неваленный А.Н. 88  
Никитина А.А. 46  
Николаичев К.А. 66

### О

Овсянников В.И. 95  
Орган А.Н. 107  
Орешко Л.С. 96

### П

Пантелеев С.С. 99  
Подвигина Т.Т. 100  
Полякова Л.Д. 107, 109  
Пушкина А.В. 102

### Р

Радченко В.Г. 30, 86  
Руденко Е.Д. 53  
Рык А.А. 76, 78

### С

Селивёрстов П.В. 30, 86  
Сиваченко И.Б. 99  
Сидорова Ю.С. 79  
Силин Л.В. 50  
Скворцова Е.Г. 66  
Сливин О.А. 81  
Смельшьева Л.Н. 61, 104  
Снигиревская Е.С. 37  
Созонтов Е.А. 93  
Соловьёва Е.А. 96  
Сторчило О.В. 105  
Строкова В.Н. 107, 109  
Струтинский Ф.А. 107, 109  
Суворов А.Н. 39  
Сыника Е.В. 118, 126

### Т

Тарлева А.Ф. 111  
Ткаченко Е.И. 114  
Топольскова А.И. 48

### Ф

Федаш В.В. 107  
Филаретова Л.П. 100, 115, 130  
Фурдуй В.Ф. 116  
Фурдуй Ф.И. 116, 118

### Х

Хорошилов И.Е. 120  
Хропычева Р.П. 50, 93

### Ц

Цикуниб А.Д. 122

### Ч

Чебан Л.Н. 118, 126  
Чокинэ В.К. 116  
Чокинэ М.С. 107, 109

### Ш

Шемеровский К.А. 95, 124  
Шептицкий В.А. 31, 111, 118, 126  
Шипелин В.А. 79

### Щ

Щербаков Г.Г. 56, 128

### Я

Ярушкина Н.И. 130  
Яшин А.В. 56, 128

Adamchuk D. 26  
Brodetskiy I. 26  
Brodetskiy K. 26  
Buie T. 73  
Cox S. 73  
Gurman E. 26, 45  
Gurman G. 45  
Kushak R. 73  
Phillips C. 73  
Ward N. 73  
Winter H. 73