

Желчные пути

DOI: 10.16931/1995-5464.2016286-92

Метаболическая коррекция церебральных нарушений при обтурационном холестазах (экспериментальное исследование)*Беляев А.Н., Хвостунов С.И., Беляев С.А., Костин С.В.**Кафедра общей хирургии им. Н.И. Атясова ФГБОУ ВПО "Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева"; 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, Российская Федерация***Цель.** Изучить функциональные и структурные нарушения в головном мозге при остром обтурационном холестазах, а также возможности их метаболической коррекции.**Материал и методы.** На 26 наркотизированных собаках, разделенных на три серии, моделировали острый обтурационный холестаз путем сдавления общего желчного протока. 1-я группа животных – холестаз без лечения. Во 2-й группе на 3-и сутки осуществляли декомпрессию общего желчного протока и в течение 5 сут вводили 0,9% раствор натрия хлорида 20 мл/кг. В 3-й группе после декомпрессии общего желчного протока дополнительно вводили мексидол 6,5 мг/кг и кортексин 10 мг/кг. В плазме и гомогенате мозга определяли содержание малонового диальдегида и каталазы. Проводили гистологическое исследование ткани мозга при $\times 200$ и $\times 400$.**Результаты.** В 1-й группе на 10-е сутки содержание малонового диальдегида в гомогенате мозга было в 4,1 раза больше, уровень каталазы – в 4,3 раза меньше, чем у интактных животных. Структурные изменения характеризовались периваскулярным и перицеллюлярным отеком, редукцией капиллярного русла, вакуолизацией и атрофией нейронов. Во 2-й группе уровень малонового диальдегида в системном кровотоке и гомогенате головного мозга уменьшался в 2,15 и 1,2 раза, а содержание каталазы увеличивалось в 1,36 и 1,22 раза. Сохранялись структурные нарушения мозга. В 3-й группе уровень малонового диальдегида в системном кровотоке и гомогенате головного мозга на 10-е сутки уменьшался в 2,91 и 3,77 раза, а содержание каталазы увеличивалось в 1,57 и 4,76 раза ($p < 0,001$). Структурная нормализация сопровождалась возрастанием численности микрососудов, устранением вакуолизации и атрофии нейронов, уменьшением отека мозга.**Заключение.** Применение мексидола и кортексина существенно уменьшает процессы свободнорадикального окисления в головном мозге и способствует нормализации структурных нарушений.**Ключевые слова:** печень, желчные протоки, обтурационный холестаз, головной мозг, лечение, антиоксиданты.**Metabolic Correction of Cerebral Disorders in Acute Obstructive Cholestasis (Experimental Study)***Belyaev A.N., Khvostunov S.I., Belyaev S.A., Kostin S.V.**N.I. Atyasov Chair of General Surgery, N.P. Ogarev Mordovia State University; Bolshevistskaya str., 68, Saransk, Mordovia Republic, 430005, Russian Federation***Aim.** To research cerebral functional and structural disorders in acute obstructive cholestasis and possibilities of their metabolic correction.**Material and Methods.** Acute obstructive cholestasis was simulated by common bile duct compression in 26 anesthetized dogs which were divided into three series.The first group included cholestasis dogs without treatment. In the second group common bile duct (CBD) was decompressed in 3 days postoperatively and 0.9% sodium chloride solution (20 ml / kg) was administered for 5 days. In the 3rd group Mexidol® (6.5 mg / kg) and Cortexin® (10 mg / kg) were injected additionally after CBD decompression. In blood plasma and cerebral homogenate malondialdehyde (MDA) and catalase levels were determined. Brain tissue histological investigation was performed with 200x and 400x magnification.**Results.** In the 1st series on the 10th day MDA and catalase levels in cerebral homogenate were 4.1 times higher and 4.3 times lower than those in control animals. Structural changes were presented by perivascular and pericellular edema, reduction of capillary volume, vacuolization and atrophy of neurons. In the 2nd series there were 2.15-fold and 1.2-fold decrease of MDA in systemic circulation and in cerebral tissue respectively. Catalase activity was increased up to 1.36 and 1.22 times ($p > 0.05$) accordingly. Cerebral structural disorders were the same. In the 3rd series there were 2.91-fold and 3.77-fold decrease of MDA in systemic circulation and in cerebral homogenate respectively in 10 days postoperatively. Catalase activity was increased up to 1.57 and 4.76 times ($p < 0.001$) accordingly. Structural normalization was accompanied by increase of microcirculatory volume, elimination of vacuolization and atrophy of neurons, reduction of cerebral edema.

Conclusion. Mexidol® and Cortexin® reduce significantly the processes of free-radical oxidation in the brain and contributes to normalization of structural disorders.

Key words: liver, bile ducts, obstructive cholestasis, brain, treatment, anti-oxidants.

● Введение

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) объединяет широкий спектр изменений головного мозга — от обратимых метаболических нарушений до необратимых структурных изменений [1–3]. В основе их развития лежат гипоксия и энергетический голод нервных клеток, усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах нейронов и истощение митохондриальной антиокислительной системы [4, 5]. Наиболее изученной является ПЭ при хронических заболеваниях печени. Нейротоксические изменения при острой печеночной недостаточности вследствие механической желтухи исследованы недостаточно [6–8].

Основным методом лечения при механической желтухе является хирургический, способствующий устранению причины нейротоксикоза. В то же время лечение уже развившихся нарушений нервной системы является важной задачей послеоперационной комплексной терапии. Коррекции ПЭ можно достигнуть применением лекарственных средств, направленных на уменьшение всасывания продуктов протеолиза [8, 9], стабилизацию клеточных мембран препаратами, замедляющими процессы ПОЛ [1], улучшающими энергообеспечение клеток [10, 11]. С перечисленных выше позиций представляется интересным изучение возможности применения антиоксиданта мексидола [12] и нейротропного кортексина [13] для коррекции церебральных нарушений, развивающихся при остром внепеченочном холестазах.

Цель работы. Изучить функциональные и структурные нарушения в головном мозге при остром обтурационном холестазах, а также возможности их метаболической коррекции.

● Материал и методы

Под внутривенным тиопентал-натриевым наркозом 45 мг/кг выполнены эксперименты на 26 беспородных собаках. Исследования проводили в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2000), “Рекомендациями комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований” (2000) [14].

В зависимости от характера проводимого лечения экспериментальные животные были распределены на три группы. В 1-й группе на 10 собаках проводили моделирование обтурационного холестаза перевязкой общего желчного протока (ОЖП) без медикаментозной терапии. Животных наблюдали на протяжении 10 сут. Во 2-й группе 8 животным на 3-и сутки после перевязки ОЖП осуществляли его декомпрессию и на протяжении 5 сут проводили внутривенное капельное введение 0,9% раствора натрия хлорида (физиологический раствор — ФР) 20 мл/кг. В 3-й группе 8 животным после декомпрессии ОЖП проводили внутривенное капельное введение 5% раствора мексидола 6,5 мг/кг в 0,9% растворе хлорида натрия в объеме 20 мл/кг и ежедневные однократные внутримышечные введения кортексина 10 мг/кг.

Определяли общий билирубин и фракции, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень мочевины, концентрацию креатинина стандартными унифицированными методами.

На 10-е сутки выполняли забор мозговой ткани для морфологического исследования. Определяли содержание малонового диальдегида (МДА) и активность каталазы в гомогенате

Беляев Александр Назарович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии им. Н.И. Атясова ФГБОУ ВПО “Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева”. **Хвостунов Сергей Иванович** — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры общей хирургии им. Н.И. Атясова ФГБОУ ВПО “Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева”. **Беляев Сергей Александрович** — доктор мед. наук, профессор кафедры общей хирургии им. Н.И. Атясова ФГБОУ ВПО “Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева”. **Костин Сергей Владимирович** — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры общей хирургии им. Н.И. Атясова ФГБОУ ВПО “Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева”.

Для корреспонденции: Беляев Александр Назарович — 430013, г. Саранск, ул. Победы, д. 14/5, Республиканская клиническая больница, Российская Федерация. Тел.: 8-987-693-32-17. E-mail: belyaevan@mail.ru

Belyaev Alexander Nazarovich — Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the N.I. Atyasov Chair of General Surgery, N.P. Ogarev Mordovia State University. **Khvostunov Sergey Ivanovich** — Cand. of Med. Sci., Senior Lecturer of the N.I. Atyasov Chair of General Surgery, N.P. Ogarev Mordovia State University. **Belyaev Sergey Aleksandrovich** — Doct. of Med. Sci., Professor of the N.I. Atyasov Chair of General Surgery, N.P. Ogarev Mordovia State University. **Kostin Sergey Vladimirovich** — Cand. of Med. Sci., Senior Lecturer of the N.I. Atyasov Chair of General Surgery, N.P. Ogarev Mordovia State University.

For correspondence: Belyaev Alexander Nazarovich — Republican Clinical Hospital, 14/5, Pobedy str., Saransk, 430013, Russian Federation. Phone: 8-987-693-32-17. E-mail: belyaevan@mail.ru

мозга и в плазме крови [15]. Гистологическое исследование головного мозга проводили методом световой микроскопии при $\times 200$ и $\times 400$.

Полученные при исследовании данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Фишера–Стьюдента. Достоверность различий определяли в каждой серии по отношению к исходному значению (p) и по отношению к значению на 3-и сутки эксперимента (p_1). При этом различия средних величин признавали статистически достоверными при уровне значимости 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Уровень общего билирубина на 3-и сутки эксперимента превышал в 40,2 раза исходные показатели, увеличиваясь к 10-м суткам в 45,5 раза. Активность АсАТ и АлАТ в плазме крови была больше исходных значений на 10-е сутки в 12,1 и 23,7 раза соответственно. Было установлено, что обтурационный холестаз резко активизирует в организме процессы ПОЛ. Содержание МДА на 3-и и 10-е сутки эксперимента увеличивалось соответственно в 4,2 и 8,9 раза относительно исходных показателей. Активность антиоксидантного фермента каталазы уменьшилась в 1,6 раза на 3-и сутки и в 1,9 раза – на 10-е сутки по сравнению с исходной.

При оценке степени липопероксидации в гомогенате головного мозга животных было установлено, что на 10-е сутки эксперимента содержание МДА составило $40,59 \pm 1,14$ мкмоль/л, что было в 4,1 раза больше по сравнению с интактными животными. Активность фермента каталазы составила $26,04 \pm 0,77$ мккат/л, что в 4,3 раза меньше, чем у интактных животных.

При световой микроскопии в ткани головного мозга наблюдали выраженный периваскулярный и перичеллюлярный отек, вакуолизацию и атрофию части нейронов, периваскулярные кровоизлияния, расширение капилляров, которые были переполнены эритроцитами, расположенными в виде скоплений, напоминающих “монетные столбики”. В просвете многих микрососудов определялись гиалиновые тромбы, а вокруг сосудов – воспалительные инфильтраты (рис. 1). Некоторые нервные клетки находились в состоянии некролиза.

Введение 0,9% раствора хлорида натрия после декомпрессии ОЖП способствовало уменьшению общего билирубина в 3,8 раза относительно данных на высоте холестаза, однако его уровень оставался в 10,8 раза больше исходных показателей. Сохранялся дисбаланс между процессами ПОЛ и системой антиоксидантной защиты. Уровень МДА в системном кровотоке и гомогенате головного мозга на 10-е сутки уменьшался в 2,15 и 1,2 раза, а активность каталазы увеличивалась в 1,36 и 1,22 раза (таблица).

Изменение показателей функциональной активности печени и перекисного окисления липидов при лечении обтурационного холестаза введением физиологического раствора, мексидола и кортексина

Исследуемые показатели	Исходные данные	3-и сутки ($n = 10$)	7-е сутки ($n = 8$)		10-е сутки ($n = 8$)	
			ФР	ФР + мексидол и кортексин	ФР	ФР + мексидол и кортексин
Общий билирубин, мкмоль/л	6,49 $\pm$ 0,4	285,7 $\pm$ 8,34	96,74* $\pm$ 10,18	33,78* $\pm$ 2,52	75,28* $\pm$ 9,37	9,44* $\pm$ 0,78
ЩФ, нмоль/с*л	274,75 $\pm$ 12,31	1528,38 $\pm$ 55,12	1451,38 $\pm$ 51,99	760,63* $\pm$ 71,02	1407,13 $\pm$ 53,25	495,88 $\pm$ 41,78*
АсАТ, ммоль*ч/л	0,21 $\pm$ 0,02	2,24 $\pm$ 0,08	1,68* $\pm$ 0,15	0,83* $\pm$ 0,06	1,6* $\pm$ 0,16	0,28 $\pm$ 0,04*
АлАТ, ммоль*ч/л	0,19 $\pm$ 0,01	4,22 $\pm$ 0,22	3,3* $\pm$ 0,18	0,83* $\pm$ 0,11	3,05* $\pm$ 0,19	0,47 $\pm$ 0,08*
Мочевина, ммоль/л	4,06 $\pm$ 0,37	6,92 $\pm$ 0,34	6,2 $\pm$ 0,24	4,88* $\pm$ 0,34	6,05 $\pm$ 0,27	4,1 $\pm$ 0,4*
Креатинин, ммоль/л	0,077 $\pm$ 0,005	0,123 $\pm$ 0,007	0,104 $\pm$ 0,006	0,091* $\pm$ 0,001	0,098 $\pm$ 0,007	0,07 $\pm$ 0,009*
МДА, мкмоль/л	3,64 $\pm$ 0,31	17,10 $\pm$ 0,87	15,4 $\pm$ 0,82	7,93* $\pm$ 0,64	15,34 $\pm$ 0,97	5,86 $\pm$ 0,53 *
Каталаза, мккат/л	4,19 $\pm$ 0,35	2,87 $\pm$ 0,22	2,85 $\pm$ 0,23	3,92* $\pm$ 0,15	2,97 $\pm$ 0,21	4,51 $\pm$ 0,18 *
Головной мозг						
МДА, мкмоль/л	9,98 $\pm$ 0,97	40,54 $\pm$ 1,99			34,51 $\pm$ 2,51	10,73 $\pm$ 0,78*
Каталаза, мккат/л	26,04 $\pm$ 0,59	6,06 $\pm$ 0,59			7,44 $\pm$ 0,81	28,87 $\pm$ 2,24*

Примечание: * — достоверность различий с результатами на 3-и сутки холестаза ($p < 0,05$).

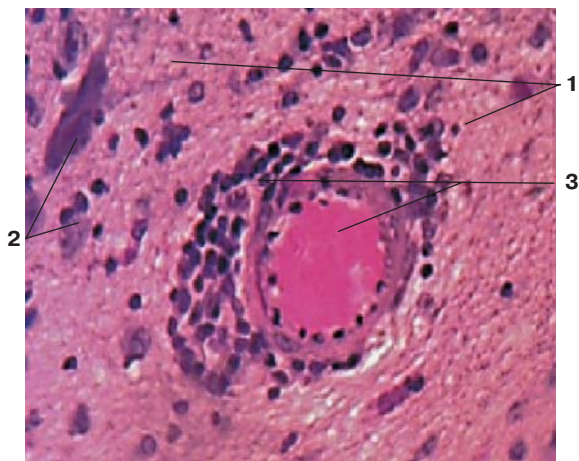


Рис. 1. Микрофото. Ткань головного мозга при длительном обтурационном холестазе. 1 — периваскулярный и перичеселлюлярный отек ткани головного мозга; 2 — вакуолизация и атрофия части нейронов; 3 — гиалиновый тромб в просвете сосуда и периваскулярный воспалительный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

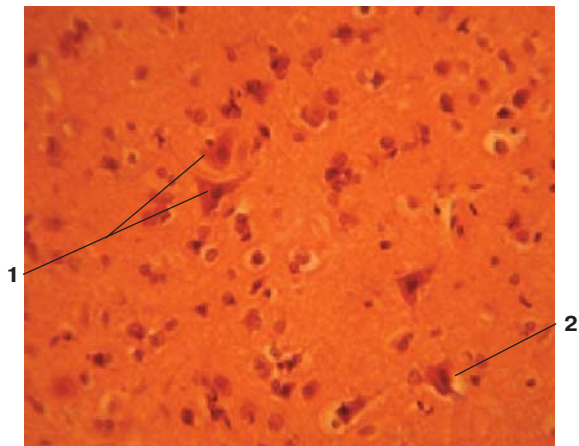


Рис. 2. Микрофото. Ткань головного мозга после введения раствора мексидола и кортексина на фоне декомпрессии желчевыводящих путей. Уменьшение периваскулярного и перичеселлюлярного отека. Уменьшение процессов вакуолизации и атрофии нейронов, наблюдавшихся при обтурационном холестазе. 1 — нормальная структура нейронов; 2 — незначительный перичеселлюлярный отек. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

При световой микроскопии определяли умеренный периваскулярный и перичеселлюлярный отек головного мозга, отмечали незначительное уменьшение агрегации эритроцитов и увеличение просвета сосудов. В некоторых нейронах обнаруживали процессы вакуолизации и атрофии, выявляли ядра с признаками кариопикноза.

После комплексного применения 5% раствора мексидола и кортексина содержание общего билирубина на 10-е сутки уменьшилось в 31 раз относительно показателей на высоте обтурационного холестаза, АсАТ — в 8,9 раза, АлАТ — в 9,8 раза. Концентрации мочевины и креатини-

на, свидетельствующие о степени эндогенной интоксикации, к окончанию эксперимента лишь на 1,5% превышали исходные показатели.

На фоне улучшения функциональной активности печени и уменьшения уровня эндотоксикоза происходило восстановление антиоксидантных ферментов и уменьшение активности процессов свободнорадикального окисления. Активность каталазы в крови и гомогенате головного мозга увеличилась в 1,57 и 4,76 раза, МДА уменьшился в 2,91 и 3,78 раза.

При гистологическом исследовании животных в ткани головного мозга наблюдали уменьшение внутрисосудистой агрегации эритроцитов и восстановление просвета сосудов. Кроме того, лишь в 10% наблюдений были признаки периваскулярного и перичеселлюлярного отека, уменьшились вакуолизация и атрофия нейронов, наблюдавшиеся при обтурационном холестазе. Морфология тканей головного мозга приближалась к структуре тканей интактных животных (рис. 2).

● Обсуждение

В силу чувствительности к гипоксии и эндотоксикозу центральная нервная система (ЦНС) одной из первых вовлекается в патологический процесс при обтурационном холестазе, что проявляется ранним нарушением метаболизма и структур головного мозга. [16]. Отличительной чертой ЦНС является высокий уровень метаболизма, наряду с небольшими энергетическими резервами и плохо развитой системой антиоксидантной защиты, что делает головной мозг чувствительным к процессам свободнорадикального окисления [17]. Усиление процессов ПОЛ губительно для нервной системы [18]. По нашим данным, сдавление ОЖП характеризовалось более выраженным уменьшением активности антиоксидантного фермента каталазы в ткани мозга по сравнению с плазмой крови (4,1 и 1,9 раза). Это указывает на более интенсивные свободнорадикальные реакции в ткани мозга, что является основой деструктивных клеточных процессов. Образующиеся в результате свободнорадикального окисления вещества представляют собой высокотоксичные соединения, вызывающие денатурацию белков.

Введение 0,9% раствора хлорида натрия на фоне декомпрессии ОЖП способствовало уменьшению эндотоксикоза и активности аминотрансфераз, но исследуемые величины заметно отличались от нормальных показателей. Это в большей степени относится к показателям метаболической активности головного мозга. Это подтверждает факт незначительного влияния инфузионной терапии 0,9% раствором натрия хлорида на восстановление метаболизма и клеточных структур головного мозга.

Безусловно, ключевым моментом в лечении острого обтурационного холестаза и возникших церебральных нарушений является декомпрессия ОЖП, но запущенный каскад метаболических нарушений сохраняется продолжительное время в послеоперационном периоде и нередко является причиной тяжелых осложнений и летальных исходов. Этим объясняется необходимость послеоперационного применения цито- и нейропротекторов, влияющих на метаболизм печени и головного мозга.

После совместного применения мексидола и кортексина уровень МДА в системном кровотоке и гомогенате головного мозга на 10-е сутки уменьшался в 2,91 и 3,77 раза, а активность каталазы увеличивалась в 1,57 и 4,76 раза. Интересным является факт более выраженного уменьшения интенсивности процессов свободнорадикального окисления в головном мозге по сравнению с системным кровотоком, что, по-видимому, можно связать с лечебным воздействием кортексина. На фоне нормализации метаболических нарушений восстанавливались и структурные изменения головного мозга, проявляющиеся уменьшением отека, внутрисосудистой клеточной агрегации, восстановлением архитектоники нервных клеток.

● Заключение

Острый обтурационный холестаз в эксперименте сопровождается интенсивным нарастанием в тканях головного мозга процессов свободнорадикального окисления и угнетением активности ферментов антиоксидантной защиты. Структурные изменения связаны с периваскулярным и перичеселлюлярным отеком, внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, редукцией капиллярного русла, вакуолизацией и атрофией нейронов. Применение мексидола и кортексина существенно уменьшает процессы свободнорадикального окисления в головном мозге и способствует нормализации структурных нарушений.

● Список литературы

1. Смолина С.П., Петрова М.М., Шаробаро В.И., Федоров Г.Н., Якубов Д.А. Клиническое течение печеночной энцефалопатии у больных суб- и декомпенсированным алкогольным циррозом печени на фоне применения антиоксидантов. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013; 1. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/NewMedTechn.html>
2. Vaquero J., Chung C., Blei A.T. Brain edema in acute liver failure. A window to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Ann. Hepatol.* 2003; 2 (1): 12–22. PMID: 15094701.
3. Bemour C., Desjardins P., Butterworth R.F. Evidence for oxidative/nitrosative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2010; 25 (1): 3–9. doi: 10.1007/s11011-010-9177-y. PMID: 20195724.

4. Desjardins P., Du T., Jiang W., Peng L., Butterworth R.F. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem. Int.* 2012; 60 (7): 690–696. doi: 10.1016/j.neuint.2012.02.001. PMID: 22382077.
5. Butterworth R.F. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10 (9): 522–528. doi: 10.1038/nrgastro.2013.99. PMID: 23817325.
6. Rovira A., Alonso J., Cordoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29 (9): 1612–1621. doi: 10.3174/ajnr.A1139. PMID: 18583413.
7. Cash W.J., McConville P., McDermott E., McCormick P.A., Callender M.E., McDougall N.I. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJM.* 2010; 103 (1): 9–16. doi: 10.1093/qjmed/hcp152. PMID: 19903725.
8. Полунина Т.Е., Маев И.В. Печеночная энцефалопатия: выбор тактики лечения. Медицинский совет. 2011; 5–6: 101–105.
9. Зайцева О.Е. Патологические аспекты печеночной энцефалопатии. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2013; 14 (3): 403–411.
10. Надинская М.Ю., Подымова С.Д. Заболевания печени и печеночная энцефалопатия. Рецепт. 2006; 4 (48): 132–136.
11. Jover-Cobos M., Khetan V., Jalan R. Treatment of hyperammonemia in liver failure. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2014; 17 (1): 105–110. doi: 10.1097/MCO.000000000000012. PMID: 24281376.
12. Zor'kina A.V., Makedonskaya O.G., Byakin S.P., Fedoseikin I.V., Makhrov V.I. Effects of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on lipid peroxidation and antioxidant defense in erythrocytes during storage of donor erythrocyte mass. *Human Physiology.* 2009; 35 (5): 647–649.
13. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. К вопросу о нейропротекторном действии пептидных препаратов. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1: 255–258.
14. Руководства для работы комитетов по этике, проводящих экспертизу биомедицинских исследований; пер. с англ. под научной редакцией О.И. Кубарь, Е.Ю. Бармановой, Е.А. Вольской. Москва – Санкт-Петербург: НЭК РМА, 2000. 32 с.
15. Королюк М.А., Иванова И.Г., Майорова В.И., Токарев В.Е. Метод определения каталазной активности. Лабораторное дело. 1988; 1: 16–17.
16. Chroni E., Patsoukis N., Karageorgos N., Konstantinou D., Georgiou C. Brain oxidative stress induced by obstructive jaundice in rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65 (2): 193–198. PMID: 16462210.
17. Булавицев А.Г., Подшивалова А.К., Буторина Н.В. Чувствительность мозга животных к прооксидантным факторам. Вестник Иркутской государственной сельскохозяйственной академии. 2013; 56: 68–75.
18. Yu L., Jiang R., Su Q., Yu H., Yang J. Hippocampal neuronal metal ion imbalance related oxidative stress in a rat model of chronic aluminum exposure and neuroprotection of meloxicam. *Behav. Brain Funct.* 2014; 10: 6. doi: 10.1186/1744-9081-10-6. PMID: 24618126.

● References

1. Smolina S.P., Petrova M.M., Sharobaro V.I., Fedorov G.N., Yakubov D.A. The clinical course of hepatic encephalopathy in patients with sub- and decompensated alcoholic liver cirrhosis

- during treatment with antioxidant. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye*. 2013; 1. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/NewMedTechn.html> (In Russian)
2. Vaquero J., Chung C., Blei A.T. Brain edema in acute liver failure. A window to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Ann. Hepatol.* 2003; 2 (1): 12–22. PMID: 15094701.
 3. Bemeur C., Desjardins P., Butterworth R.F. Evidence for oxidative/nitrosative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2010; 25 (1): 3–9. doi: 10.1007/s11011-010-9177-y. PMID: 20195724.
 4. Desjardins P., Du T., Jiang W., Peng L., Butterworth R.F. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem. Int.* 2012; 60 (7): 690–696. doi: 10.1016/j.neuint.2012.02.001. PMID: 22382077.
 5. Butterworth R.F. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10 (9): 522–528. doi: 10.1038/nrgastro.2013.99. PMID: 23817325.
 6. Rovira A., Alonso J., Cordoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29 (9): 1612–1621. doi: 10.3174/ajnr.A1139. PMID: 18583413.
 7. Cash W.J., McConville P., McDermott E., McCormick P.A., Callender M.E., McDougall N.I. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJM.* 2010; 103 (1): 9–16. doi: 10.1093/qjmed/hcp152. PMID: 19903725.
 8. Polunina T.E., Mayev I.V. Hepatic encephalopathy: treatment strategy selection. *Meditsinskiy sovet.* 2011; 5–6: 101–105. (In Russian)
 9. Zaitseva O.E. The pathophysiological aspects of hepatic encephalopathy. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny.* 2013; 14 (3): 403–411. (In Russian)
 10. Nadinskaya M.Yu., Podymova S.D. Liver diseases and hepatic encephalopathy. *Recept.* 2006; 4 (48): 132–136. (In Russian)
 11. Jover-Cobos M., Khetan V., Jalan R. Treatment of hyperammonemia in liver failure. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2014; 17 (1): 105–110. doi: 10.1097/MCO.000000000000012. PMID: 24281376.
 12. Zor'kina A.V., Makedonskaya O.G., Byakin S.P., Fedoseikin I.V., Makhrov V.I. Effects of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on lipid peroxidation and antioxidant defense in erythrocytes during storage of donor erythrocyte mass. *Human Physiology.* 2009; 35 (5): 647–649.
 13. D'yakonov M.M., Shabanov P.D. By the question of neuroprotective effect of peptide drugs. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2011; 1: 255–258. (In Russian)
 14. *Rukovodstva dlja raboty komitetov po jetike, provodjashhih jekspertizu biomedicinskih issledovanij* [Guidelines for Ethics Committees conducting examination of biomedical researches]; translated from English under the scientific editorship of O.I. Kubar, E.J. Barmanova, E.A. Volsky. Moscow – St. Petersburg: NEC PMA, 2000. 32 p. (In Russian)
 15. Korolyuk M.A., Ivanova I.G., Mayorova V.I., Tokarev V.E. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoye delo.* 1988; 1: 16–17. (In Russian)
 16. Chroni E., Patsoukis N., Karageorgos N., Konstantinou D., Georgiou C. Brain oxidative stress induced by obstructive jaundice in rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65 (2): 193–198. PMID: 16462210.
 17. Bulavintsev A.G., Podshivalova A.K., Butorina N.V. The sensitivity of animals brain to pro-oxidant factors. *Vestnik Irkutskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii.* 2013; 56: 68–75. (In Russian)
 18. Yu L., Jiang R., Su Q., Yu H., Yang J. Hippocampal neuronal metal ion imbalance related oxidative stress in a rat model of chronic aluminum exposure and neuroprotection of meloxicam. *Behav. Brain Funct.* 2014; 10: 6. doi: 10.1186/1744-9081-10-6. PMID: 24618126.

Статья поступила в редакцию журнала 07.09.2015.
Received 7 September 2015.

Комментарий

к статьям А.Н. Беляева и соавт. “Метаболическая коррекция церебральных нарушений при обтурационном холестазе (экспериментальное исследование)” и А.П. Власова и соавт. “Респираторный дистресс-синдром при остром панкреатите”

В редколлегию журнала “Анналы хирургической гепатологии” были представлены к публикации две научные работы: статья А.П. Беляева и соавт. “Метаболическая коррекция церебральных нарушений при обтурационном холестазе (экспериментальное исследование)” и статья А.П. Власова и соавт. “Респираторный дистресс-синдром при остром панкреатите”. Обе статьи роднят три обстоятельства: во-первых, в основе работ лежат экспериментальные исследования; во-вторых, эксперименты проведены на собаках и, в-третьих, обе статьи вышли из хирургических клиник Мордовского государственного университета.

При обсуждении статьи А.Н. Беляева и соавт. члены редколлегии журнала “Анналы хирургической гепатологии” высказали отрицательное мнение об использовании собак в качестве экспериментальных животных и попросили уважаемых коллег указать мотивы, потребовавшие использования собак, а не мелких животных для решения задач, разбираемых в статье. В присланном ответе авторы статьи разделили нашу озабоченность и объяснили свой выбор невозможностью моделировать изучаемую клиническую ситуацию на мелких животных и трудностями изучения динамики требуемых биохимических показателей ввиду малого объема крови. При этом авторы акцентировали внимание редколлегии на том, что исследования были проведены с соблюдением всех условий, предъявляемых к работе с экспериментальными животными, а их проведение одобрено локальным этическим комитетом.

Мы внимательно ознакомились с представленным заключением локального этического

комитета. Редколлегия журнала “Анналы хирургической гепатологии” считает, что, несмотря на приведенные в заключении ссылки на известные международные и отечественные документы, регламентирующие выполнение экспериментальных исследований на животных, использование в представленных для публикации статьях в качестве подопытных таких высокоорганизованных животных, как собаки, недопустимо. Исходя из современных реалий подобного рода исследования, по нашему мнению, не отвечают критериям гуманности.

При работе со статьями сложилось двойственное впечатление. С одной стороны, все основные результирующие факты давно и хорошо изучены, поэтому появилось сомнение: стоило ли ради этого жертвовать подобного рода животными? С другой стороны, представлено редкое в наше время и поэтому весьма желанное, достаточно корректное и подробное экспериментальное исследование. Хотя с юридической стороны к авторам статей невозможно предъявить какие-либо претензии, по нашему мнению, а также согласно позиции подавляющего большинства отечественных и зарубежных специалистов, использование высокоорганизованных животных в подобных исследованиях с морально-этической точки зрения нежелательно.

Тем не менее, учитывая то, что авторами статей проделана большая работа, затрачен труд большого коллектива сотрудников, использованы жизни животных, редколлегией журнала принято решение опубликовать представленные исследования, однако при этом предупредить авторов и других исследователей постараться впредь более корректно продумывать план предполагаемых научных работ.

**Редколлегия журнала
“Анналы хирургической гепатологии”**