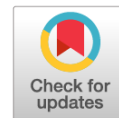


УДК 616.8-009.85-08 (091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278273>

Научная статья



# К истории изучения механизмов нервной трофики, ее нарушений и их коррекции в Институте экспериментальной медицины (к 100-летию отдела фармакологии имени С.В. Аничкова)

О.Н. Забродин, В.И. Страшнов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Изучение нервной регуляции трофики и ее нарушений — нейрогенной дистрофии внутренних органов, и ее предупреждения стало одним из главных направлений исследований отдела фармакологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины (ИЭМ) Академии медицинских наук (АМН) СССР. Исследования проводились с середины 1950-х годов под руководством заведующего отделом академика АМН СССР С.В. Аничкова. Он подчеркивал, что изучение нервной трофики и ее нарушений явилось в значительной мере приоритетным направлением в исследованиях отечественных ученых (И.П. Павлова, Л.А. Орбели, А.Д. Сперанского, Г.В. Фольборта и др.).

Цель — обзор исследований сотрудников отдела фармакологии ИЭМ АМН СССР, посвященных изучению нервной регуляции трофических (энергетических, пластических) процессов во внутренних органах (нервной трофики) и коррекции ее рефлекторных нарушений (нейрогенной дистрофии).

Анализ научных публикаций отдела фармакологии ИЭМ АМН СССР (Ленинград – Санкт-Петербург) за период 1948–2010 гг.

Основное внимание уделено изучению нейрогенной дистрофии стенки желудка, вызываемой раздражением у экспериментальных животных (крыс, морских свинок и кроликов) рефлексогенной зоны пилородуоденальной области или 3-часовым электрорадражением иммобилизованных крыс. Изложены фармакологические, биохимические и морфологические данные о существенной роли симпатической нервной системы в развитии дистрофических изменений в слизистой оболочке желудка, миокарде, печени и поджелудочной железе и в обратном развитии этих изменений. Представлены результаты успешных клинических испытаний фармакологических средств, восстанавливающих симпатическую регуляцию трофики желудка и сердца, при лечении больных язвенной болезнью и инфарктом миокарда.

Сделан вывод о сохранении актуальности исследований нейрогенных дистрофий внутренних органов и разработки лекарственных средств для их профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** нервная трофика; нейрогенная дистрофия внутренних органов; симпатическая нервная система; фармакотерапия нейрогенных дистрофий.

## Как цитировать:

Забродин О.Н., Страшнов В.И. К истории изучения механизмов нервной трофики, ее нарушений и их коррекции в Институте экспериментальной медицины (к 100-летию отдела фармакологии имени С.В. Аничкова) // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 3. С. 43–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278273>

<https://doi.org/10.17816/phbn278273>

# On the history of the study of the nervous trophism mechanisms, disorders, and correction in the Institute of Experimental Medicine (100<sup>th</sup> anniversary of the S.V. Anichkov Department of Pharmacology)

Oleg N. Zabrodin, Victor I. Strashnov

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The study of the nervous regulation of trophism and its disorders — neurogenic dystrophy of internal organs, and its prevention was one of the main research directions in the Department of Pharmacology of the Institute of Experimental Medicine of the USSR Academy of Medical Sciences. Since the mid-1950s, research has been conducted under the supervision of the department's head, Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, S.V. Anichkov. He emphasized that the study of nervous trophism and its disorders was a major focus of the research of domestic scientists (I.P. Pavlov, L.A. Orbeli, A.D. Spersky, and G.V. Folbort, e.g.).

This paper aims to review the research on the nervous regulation of trophic processes in internal organs (nervous trophism) and correction of its reflex disorders (neurogenic dystrophy) conducted by the staff of the Department of Pharmacology of the Institute of Experimental Medicine of the USSR Academy of Medical Sciences.

The analysis of scientific publications of the Department of Pharmacology in the Institute of Experimental Medicine (Leningrad – Saint Petersburg) within 1948–2010 was conducted.

The study of neurogenic dystrophy of the stomach wall caused by irritation in experimental animals (rats, guinea pigs, and rabbits) of the reflexogenic zone of the pyloroduodenal region or 3-h electroexpression of immobilized rats receives the most attention. Pharmacological, biochemical, and morphological data on the critical role of the sympathetic nervous system in the development and reversal of dystrophic changes in the gastric mucosa, myocardium, liver, and pancreas are presented. The results of successful clinical trials of pharmacological agents restoring sympathetic regulation of gastric and cardiac trophism in treating patients with peptic ulcer disease and myocardial infarction are presented.

Studies on neurogenic dystrophies of internal organs and search of drugs for their prevention and treatment are actual up to now.

**Keywords:** nervous trophism; neurogenic dystrophy of internal organs; sympathetic nervous system; pharmacotherapy of neurogenic dystrophies.

## To cite this article:

Zabrodin ON, Strashnov VI. On the history of the study of the nervous trophism mechanisms, disorders, and correction in the Institute of Experimental Medicine (100<sup>th</sup> anniversary of the S.V. Anichkov Department of Pharmacology). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):43–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278273>

## ВВЕДЕНИЕ

Результаты обсуждаемых исследований в значительной степени изложены в монографиях [1, 2, 27, 29, 36]. Поэтому в обзоре основное внимание уделено истории проведения исследований, их последовательности, актуальности, приоритетности и практической значимости.

Последовательность изложения материала в известной мере определялась хронологией выполненных исследований, начатых с изучения биохимических основ трофики, определяющих целостность тканей и характер ее рефлекторных или стрессогенных нарушений.

В связи с последующим установлением в результате фармакологического анализа ведущей роли симпатической нервной системы (СНС) в этом отношении, далее представлены результаты анализа роли высвобождения и последующего истощения содержания симпатического медиатора норадреналина (НА) в развитии нейрогенной дистрофии внутренних органов.

В связи с большим объемом выполненных исследований, в данном обзоре основное внимание было уделено результатам изучения механизмов рефлекторных повреждений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и сердца, в отличие от центрогенных и вызываемых катехоламинами повреждений этих органов.

Следующим разделом обзора явились данные о роли нервной системы в обратном развитии экспериментальных дистрофических изменений стенки желудка. Обзор завершают результаты изучения нейрогенного дистрофического компонента повреждений СОЖ у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и их предупреждении или коррекции в клинических условиях.

Изучение нервной регуляции трофики и ее нарушений — нейрогенной дистрофии внутренних органов, и ее предупреждения стало одним из главных направлений исследований отдела фармакологии института экспериментальной медицины (ИЭМ) Академии медицинских наук (АМН) СССР. Исследования проводились с середины 1950-х годов под руководством заведующего отделом академика АМН СССР С.В. Аничкова. Он подчеркивал, что изучение нервной трофики и ее нарушений явилось в значительной мере приоритетным направлением в исследованиях отечественных ученых (И.П. Павлова, Л.А. Орбели, А.Д. Сперанского, Г.В. Фольборта и др.).

Различные определения понятия «нервная трофика» подчеркивают способность нервной системы к поддержанию структурной целостности и функционального постоянства органов и тканей путем активации в них трофических (энергетических и пластических) процессов.

С.В. Аничков понимал под нервной трофикой регулирующее влияние нервной системы на «те обменные процессы в тканях, которые непосредственно обеспечивают их структурную целостность и функциональную готовность» [2, с. 3].

Л.А. Орбели и его школа развили учение об адаптационно-трофической функции СНС. Он подчеркивал, что «независимо от того, играют ли нервы роль в патологии или нет, определенные отделы нервной системы по специальным проводникам, по симпатическим волокнам, в нормальных физиологических условиях участвуют в регуляции химических процессов в органах и определяют собой как ход химической реакции, так и физическое состояние мышц и тканей [44, с. 594].

В ходе исследования Л.А. Орбели и сотрудники [44] установили ведущее значение СНС в поддержании и восстановлении функций органов и тканей и в первую очередь поперечнополосатой мускулатуры. Подобные же данные были получены в отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР Л.Л. Гречишкина [9] в отношении восстановления у собак с помощью прекурсора катехоламинов (КА) L-диоксифенилаланина (L-ДОФА) истощенной секреторной функции желудка.

Теоретическим обоснованием проведения исследований С.В. Аничкова и сотрудников стали работы И.П. Павлова [45] и W.H. Gaskell [57] о существовании специальных трофических нервов сердца, влияющих на его функции путем вмешательства в метаболизм сердечной мышцы. Следующая работа И.П. Павлова [46] открыла рефлекторный характер нарушения трофики тканей у собак, подвергнутых оперативным вмешательствам вживления фистул в различные отделы желудочно-кишечного тракта; наконец, доклад (1920) и статья И.П. Павлова «О трофической иннервации» [47] обобщили его представления о нервной регуляции трофики. Он указывал, что трофические нервы определяют в интересах организма как целого точный размер окончательной утилизации питательных материалов каждым органом и что «химический жизненный процесс каждой ткани регулируется в его интенсивности особыми центробежными нервами и притом по распространенному в организме принципу: в двух противоположных направлениях. Одни нервы усиливают этот процесс и тем поднимают жизненность ткани, другие ослабляют его и при чрезвычайном их раздражении лишают ткань способности сопротивляться разрушительным, постоянно внутри и вне организма действующим влияниям всякого рода» [47, с. 578].

Последующие исследования С.В. Аничкова и сотрудников внесли коррективы в это высказывание И.П. Павлова. К ослаблению «жизненного процесса каждой ткани» (дистрофии) приводит усиленное возбуждение нервов, повышающих «жизненность ткани», а именно симпатических нервов, но вследствие последующего истощения их резервных возможностей.

Экспериментальными обоснованиями работ С.В. Аничкова и сотрудников были исследования А.Д. Сперанского [50], показавшего, что нанесение механических или химических раздражений на различные отделы центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы экспериментальных животных приводит к развитию нейродистрофического процесса, охватывающего

все органы и ткани. При этом в наибольшей степени повреждения тканей, сопровождающиеся кровоизлияниями, возникали в области рефлексогенных зон желудочно-кишечного тракта: в пилорoduоденальной области, илеоцекальном угле и прямой кишке у собак. Также И.М. Джаксон [11] показала, что раздражение рефлексогенной зоны — илеоцекального угла у собак — приводит к развитию геморрагических эрозий слизистой оболочки желудка (ГЭСОЖ).

В отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР такие исследования начала кандидат медицинских наук И.С. Заводская в 1954 г., им была посвящена ее докторская диссертация [25]. Первым этапом исследований Ирины Сергеевны Заводской стало создание экспериментальной модели дистрофических повреждений — геморрагических эрозий и изъязвлений СОЖ у морских свинок. Методом автордиографии у этих животных был обнаружен максимум включения  $^{35}\text{S}$ -метионина в белки тканей желудка, свидетельствующий о высокой скорости их ресинтеза. Использование в отделе фармакологии метода «меченых атомов» для изучения трофических процессов было пионерским и позднее этот метод стали применять в других институтах.

С помощью этого метода анализировали влияние нервной системы на показатель пластического обмена — ресинтез белка в стенке желудка у морских свинок и крыс, подвергнутых раздражению пилорoduоденальной зоны, а также в физиологических условиях — у интактных животных. В последнем случае П.П. Денисенко показал, что ганглиолитик гексоний в дозе 10 мг/кг, блокирующей вегетативные ганглии и ослабляющей эфферентную импульсацию, тормозит ресинтез белка в стенке желудка у интактных морских свинок [10]. В аналогичных условиях в опытах И.С. Заводской действовали люминал и ганглиолитик пентамин [1, 2].

О регуляции нервной импульсацией энергетического обмена у интактных животных свидетельствуют данные Е.В. Моревой и А.И. Подлесной о том, что гексоний в дозе 10 мг/кг, блокирующей вегетативные ганглии, ослаблял в стенке желудка у крыс образование аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ) [2].

Результаты первых исследований С.В. Аничкова и И.С. Заводской были представлены в 1955 г. в Киеве на конференции, посвященной 70-летию профессора Г.В. Фольборта. В них — данные о нейрогенной природе и рефлекторном характере нарушений трофики желудка [1].

Метод «меченых атомов» был использован З.И. Веденеевой, аспирантами отдела Б.Р. Ходжаевым, О.Н. Забродиним и П.С. Боцолиным, а также В.В. Корховым для анализа механизмов нарушения трофических процессов (ресинтез белка) в органах крыс и их предупреждения с помощью нейротропных блокаторов.

Заслугой С.В. Аничкова, З.И. Веденеевой и И.С. Заводской является внедрение фармакологического анализа в изучение механизмов развития нейрогенных

рефлекторных повреждений СОЖ и миокарда.

Зоя Ивановна Веденеева продолжила исследования И.С. Заводской, разработав метод вызывания рефлекторной дистрофии миокарда у крыс с помощью электростимуляции рефлексогенной зоны дуги аорты [16]. В ее исследованиях ганглиолитик гексоний, симпатолитик октадин и альфа-адреноблокатор симпатолитин предупреждали развитие рефлекторных морфологических повреждений миокарда, но, в отличие от результатов работы И.С. Заводской, снотворное фенбарбитал и центральный холинолитик метамизил не обладали защитным действием [2].

В стремлении приложить результаты своих экспериментальных исследований к клинической практике З.И. Веденеева поддерживала связь с анестезиологами. К сожалению, тяжелая болезнь (опухоль мозга) сократила ее дни. Нельзя исключить, что этому могли способствовать ее эксперименты с использованием радиоактивных изотопов.

Результаты фармакологического анализа нейрогенной дистрофии СОЖ и миокарда с применением центральных и периферических нейротропных блокаторов свидетельствовали о ведущей роли гиперактивации СНС в развитии дистрофии этих органов [2, 17].

Поскольку фармакологический анализ развития ГЭСОЖ, вызываемых у морских свинок травматизацией пилорoduоденальной области, уже был проведен И.С. Заводской, встал вопрос о разработке метода вызывания этих повреждений с помощью генерализованного раздражения животных с целью дальнейшего фармакологического анализа роли нервной системы в их развитии.

В качестве такого воздействия нами был разработан метод 3-часового электрораздражения иммобилизованных крыс током прямоугольных импульсов через игольчатые электроды, введенные в мышцы передних лапок [12].

Для анализа участия ствола и коры головного мозга в проведении патологических импульсов, приводящих к развитию ГЭСОЖ у крыс, С.В. Аничков порекомендовал вводить перед нанесением принятого генерализованного раздражения снотворные (по классификации Пика) средства: «корковые» — Уретан, хлоралгидрат, «стволовые» — фенбарбитал (люминал), барбамил, а также центральные холинолитики — диазил (бенактизин, или амизил) и тифен.

Результаты исследований показали, что у животных, подвергнутых раздражению, «корковые» снотворные даже увеличивали количество ГЭСОЖ, в отличие от «стволовых», которые предупреждали их развитие, указывая на роль ствола головного мозга и активации ретикулярной восходящей активирующей системы в возникновении нейрогенных повреждений СОЖ [2, 12]. Позднее оказалось, что подобным защитным действием в отношении развития ГЭСОЖ, вызываемых генерализованным раздражением, обладают блокаторы центральной афферентной импульсации барбамил и аминазин (хлорпромазин) [2].

Схема и характер исследований О.Н. Забродина, результаты фармакологического анализа развития нейrogenных ГЭСОЖ, биохимического анализа: изучение скорости ресинтеза белка в стенке желудка у крыс в процессе возникновения ГЭСОЖ, — были во многом сходными с результатами исследований И.С. Заводской, представленными в ее докторской диссертации.

Как и в исследованиях И.С. Заводской, проведенных на морских свинках, в работе О.Н. Забродина максимум торможения ресинтеза белка в тканях стенки желудка крыс наступал через 2 ч после введения меченого метионина и спустя 1 ч после начала раздражения животных, что предшествовало развитию ГЭСОЖ, отмеченных спустя 6 ч после начала раздражения.

Таким образом, исследованные нейротропные блокаторы предупреждали развитие ГЭСОЖ, вызываемых генерализованным раздражением крыс, по-видимому, за счет предотвращения угнетения ресинтеза белка, вызываемого этим раздражением.

Дальнейший фармакологический анализ участия нервной системы в развитии повреждений стенки желудка, вызываемых ulcerогенными агентами — резерпином, гистамином, бутадиионом и атофаном, выполнил аспирант отдела из Узбекистана Б.Р. Ходжаев. Для фармакологического анализа он использовал большие дозы нейротропных блокаторов, которые предупреждали развитие рефлекторных изъязвлений СОЖ. Однако эти блокаторы не предотвратили в его опытах развития «химических» изъязвлений [2].

В связи с этим Б.Р. Ходжаев пришел к заключению, что нервная система не принимает участия в действии «химических» ulcerогенов. Однако дальнейший анализ механизмов развития резерпиновых язв желудка у крыс обнаружил предупреждающее действие в 2 раза меньшей дозы бензогексония (5 мг/кг), а также симпатолитика орнида и L-ДОФА. Это коррелировало с предотвращением истощения содержания симпатического медиатора НА в стенке желудка [17].

Анализ роли половых гормонов в развитии ГЭСОЖ был проведен аспирантом из Молдавии П.С. Боцолиным [6]. В его исследованиях кастрация самцов и стерилизация самок крыс приводили к усилению развития изъязвлений СОЖ, вызываемых 3-часовым электрорадражением иммобилизованных крыс, свидетельствуя в пользу того, что половые гормоны поддерживают устойчивость СОЖ к ulcerогенным воздействиям.

В 1966 г. исследования нейrogenной дистрофии органов были продолжены О.Н. Забродиным в отделе биохимии ИЭМ по согласованию с заведующим отделом академиком АМН СССР Виталием Сергеевичем Ильиным. Их суть состояла в определении оптической плотности митохондрий гепатоцитов — субстрата энергообразования в клетке, выделенных из гомогената этого органа крыс, подвергнутых принятому генерализованному раздражению. Аналогичные опыты в отношении митохондрий кардиомиоцитов были выполнены Л.С. Семеновой.

В результате этих исследований было выявлено ослабление оптической плотности митохондрий, нарушение внутренней структуры, разрушение крист и появление вакуолей [2, 29]. Эти данные подтвердили результаты ранее выполненных в лаборатории электронной микроскопии и цитологии (заведующий доктор медицинских наук А.А. Манина) ИЭМ АМН СССР ультрамикроскопических исследований митохондрий клеток сердца и СОЖ [41].

В тканях желудка, сердца, печени и поджелудочной железы в процессе развития рефлекторной дистрофии обнаружена дискоординация энергетических процессов: выраженное уменьшение содержания АТФ и КФ, активности креатинкиназы, уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), содержания внутриклеточного кальция, снижение величины мембранного потенциала митохондрий, уровня никотинамидных нуклеотидов и их окисленных форм [4, 32].

При изучении роли нарушения пластического обмена в развитии нейrogenной дистрофии сердца и СОЖ и печени были выявлены проявления недостаточности функции генетического аппарата клеток. Обнаружено снижение отношения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белка в ядерной фракции гомогената клеток СОЖ, отношения гистонов к ДНК, замедление включения <sup>14</sup>N-уридина в изолированные ядра клеток упомянутых органов, указывающие на нарушение синтеза рибонуклеиновой кислоты — РНК [37, 42]. В целом был сделан вывод, что «в основе развития висцеральной патологии (нейродистрофического процесса. — О. З.) лежат тесно связанные между собой: дисбаланс основных нейромедиаторов, нарушения биоэнергетических процессов, функции генетического аппарата клетки и синтеза белка» [32, 34].

Изучение биохимических механизмов нервной трофики и ее нарушений, проведенное В.С. Ильиным и сотрудниками, привело его к следующему выводу: «постоянная нервная импульсация контролирует скорость синтеза и концентрацию ферментных, изоферментных, и, вероятно, других белков в цитоструктурах, что определяет возможность поддержания структурно-химической организации клеток ткани высших организмов, обеспечивает их готовность к функции и адаптированность к регулирующему воздействию нервных импульсов, гормонов и некоторых факторов клеточной регуляции обмена (биохимические основы нервной трофики)» [35, с. 144].

В этой связи важное значение для токсикологии приобретают данные о существовании симпатического и парасимпатического контроля активности микросомальных монооксигеназ печени, ответственных за инактивацию ксенобиотиков [4]. Эти данные позволяют предположить, что многие факторы, активирующие СНС (внешняя температура, гипоксия, физические нагрузки, адаптогены и т. п.), могут опосредованно влиять на действие фармакологических и химических агентов путем влияния этих факторов на нервную регуляцию детоксикационной функции печени [18, с. 111].



О симпатическом контроле в физиологических условиях процессов биологического окисления с участием никотин-амидных коферментов, осуществляемом в мембранах митохондрий, свидетельствуют следующие факты. Показано, что эти процессы активируются с помощью симпатической импульсации и действия НА и адреналина (А) на альфа- и бета-адренорецепторы. Об этом свидетельствует нарушение биологического окисления в митохондриях кардиомиоцитов крыс вследствие выключения адренергической реакции с помощью ганглиоблокаторов, симпатолитиков и альфа- и бета-адреноблокаторов [27, 53].

В целом фармакологический анализ участия ЦНС и периферической нервной системы в развитии нейрогенных дистрофических изменений в СОЖ, миокарде, печени и поджелудочной железе выявил ведущую роль гиперактивации СНС, повышенного выделения НА из симпатических терминалей и его действия на альфа- и бета-адренорецепторы тканей [2, 4, 37, 43].

Последствием действия повышенных количеств КА на бета-адренорецепторы в условиях экстремальных воздействий стала активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящая к нарушению структуры биологических мембран, в частности митохондрий — субстрата энергообразования в клетке, и к развитию дистрофических повреждений органов. На это указывает тот факт, что активация ПОЛ и деструкции СОЖ у крыс, вызываемые ulcerогенными воздействиями, предупреждались бета-аденоблокатором пропранололом [33].

Исследования С.В. Аничкова и сотрудников обнаружили необходимость баланса НА в симпатических окончаниях для сохранения структурного постоянства тканей и предупреждения дистрофии внутренних органов. Это позволило расширить понятие «нервная трофика» и сделать вывод, что СНС в физиологических условиях *поддерживает целостность тканей* [2].

Следующим этапом исследований явилось биохимическое определение содержания НА и А в органах в процессе развития в них дистрофических изменений. Обнаружено, что при этом содержание этих КА в тканях желудка, печени, поджелудочной железы и в миокарде значительно уменьшалось [2–4, 43]. Истощение симпатического медиатора в адренергических терминалях было подтверждено при гистохимическом определении КА в тканях желудка и миокарда методом флуоресцентной микроскопии [4].

Установление в эксперименте факта истощения содержания НА в стенке желудка и миокарде в результате нанесения «чрезвычайного раздражения» на рефлексогенные зоны стало предметом заявки на открытие, представленной С.В. Аничковым, И.С. Заводской, Е.В. Моревой, В.В. Корховым и О.Н. Забродиным в Комитет по делам изобретений и открытий при Совете министров СССР, которая была зарегистрирована в 1971 г. в качестве открытия за № 74.

Фармакологическим анализом установлено, что на развитие дистрофических изменений в СОЖ усугубляющее

влияние оказывают истощение или нарушение синтеза КА в стенке желудка (резерпин, гуанетидин, альфа-метил-паратирозин), а также уменьшение в ней содержания цАМФ, КФ и накопление молочной кислоты. Напротив, поддержание уровня НА в симпатических окончаниях стенки желудка, содержания в ней цАМФ и КФ с помощью L-ДОФА или центральных или периферических нейротропных средств, ослабляющих симпатическую импульсацию, предотвращали развитие ГЭСОЖ [16, 17, 36] и деструктивных изменений в сердце [27], печени [37] и поджелудочной железе [43]. Эти данные подчеркивают необходимость поддержания симпатической активации энергетических процессов в тканях для сохранения их целостности.

Важно отметить, что постсинаптические альфа- и бета-адреноблокаторы, защищая от развития ГЭСОЖ, не предотвращали, в отличие от пресинаптических блокаторов, повышенного высвобождения НА из симпатических окончаний и последующего истощения его содержания в стенке желудка [17, 40].

Представляется, что фармакологические средства, которые ослабляют эфферентную симпатическую импульсацию (клонидин, гексаметония бензосульфат, бретилий) и обладают периферическим антиадренергическим действием, сохраняя запасы НА, имеют преимущества перед постсинаптическими адреноблокаторами, способствуя в восстановительном периоде лучшей репарации тканей после повреждения.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что СНС и ее медиатор НА поддерживают целостность тканей и, что представляется особенно важным, их *резистентность* к различного рода повреждающим воздействиям.

К достижениям школы С.В. Аничкова следует отнести установление способности СНС ускорять обратное развитие дистрофических изменений в органах — процесс репаративной регенерации тканей. Так, центральные и периферические нейротропные средства, прямо или косвенно ослабляющие эфферентную симпатическую импульсацию и высвобождение из адренергических терминалей НА (бенактизин, клонидин, гексаметония бензосульфат), также симпатолитик бретилий тормозили у крыс восстановление содержания НА в стенке желудка и заживление ГЭСОЖ, вызванных принятым генерализованным раздражением. Подобным же действием обладали средства, истощающие депо КА (резерпин, альфа-метилдофа) или блокирующие альфа-адренорецепторы (феноксифензамин) [15, 17]. Кроме того, ганглио- и симпатолитики тормозили восстановление процессов энергообразования в стенке желудка и миокарде после развития в них дистрофических изменений, замедляя восстановление содержания КФ в этих органах [17, 36].

Напротив, фармакологические средства, способствующие взаимодействию НА с адренорецепторами

и адренергической активации трофики СОЖ (прекурсоры КА тирозин и L-ДОФА, блокатор обратного захвата НА имипрамин, ингибитор моноаминоксидазы ипразид, непрямой симпатомиметик амфетамин), ускоряли восстановление уровня НА в стенке желудка и заживление ГЭСОЖ, вызываемых генерализованным раздражением крыс [17]. Описанные эффекты были отмечены также у стимулятора энергетического обмена этимизола и оротовой кислоты, участвующей в синтезе белка [15]. Также L-ДОФА и этимизол ускоряли восстановление содержания НА и КФ в миокарде и поджелудочной железе после развития рефлекторной дистрофии этих органов [4, 43]. Эти данные расширили представления об адренергической активации репаративных процессов, которая, согласно литературным данным, ранее была обнаружена в миокарде, печени, роговице, кровеносных сосудах [19].

Подобная активация репарации стенки желудка с помощью L-ДОФА была отмечена и после ее криогенных изъязвлений [5]. Представленные выше результаты дополнили понимание нервной трофики *как свойство СНС стимулировать репаративные процессы в тканях*, в частности способствовать заживлению ГЭСОЖ.

В кандидатской диссертации Н.Н. Кузнецовой [39], выполненной под научным руководством доктора медицинских наук Н.А. Лосева, был разработан другой подход к активации заживления поврежденных СОЖ — путем воздействия на холинергические механизмы. В экспериментах на крысах было показано, что к подобной активации приводит блокада периферических М-холинорецепторов метацинием в сочетании с возбуждением вегетативных ганглиев антихолинэстеразным препаратом неостигмином. Эти данные согласуются с представленными выше — об адренергической активации репаративных процессов в СОЖ, поскольку возбуждение симпатических ганглиев с помощью неостигмина приводит к усилению эфферентной симпатической импульсации к желудку, а влияние парасимпатической импульсации блокируется метацинием.

Холинергическая стимуляция репаративных процессов в СОЖ, отмеченная выше, получила успешное подтверждение при лечении больных язвенной болезнью в клинических испытаниях в МСЧ № 18 ЛОМО и больнице № 29 Санкт-Петербурга [39].

На основании проведенного фармакологического анализа процесса заживления СОЖ у крыс была предложена схема дифференцированного лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от стадии заболевания [3, 15]. Согласно этой схеме, после купирования острых симптомов с помощью холиолитиков, спазмолитиков и антацидов в стадии начинающейся ремиссии внутрь назначали препараты, способствующие синтезу КА и симпатической активации репаративных процессов — левопа [26, 36, 52] и тирозин [17], или стимулятор энергетического обмена этимизол [36, 38]. В пользу активации рубцевания язвенного дефекта

у больных язвенной болезнью с помощью повышения тонуса СНС высказывался И.Г. Склютаускас [49].

Клинические испытания предложенной схемы были проведены в терапевтических клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Государственного института усовершенствования врачей. В процессе успешного лечения больных язвенной болезнью в биоптатах СОЖ было отмечено повышение адренергической активации энергетических процессов — содержания НА [8], активности аденилатциклазы, содержания цАМФ и КФ [36, 38].

Установление ведущей роли гиперактивации СНС и последующего истощения НА в симпатических терминалях в развитии экспериментальной рефлекторной дистрофии миокарда [2, 4, 30] получила клинические подтверждения. В 1969 г. по инициативе заведующего отделом фармакологии ИЭМ АМН СССР академика АМН СССР С.В. Аничкова были предприняты совместные исследования с кафедрой и клиникой госпитальной хирургии Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова, руководимыми академиком АМН СССР Ф.Г. Угловым, и отделом анестезиологии (заведующий кандидат медицинских наук В.И. Страшнов) Института пульмонологии Минздрава СССР. Исследования проводились с целью выяснения вопроса о развитии во время операций по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца нейрогенных дистрофических изменений в миокарде и о возможности их предупреждения.

Со стороны ИЭМ гистохимическое определение КА в биоптатах удаленных во время операции ушек сердца пациентов проводила Н.И. Заскалько, электронно-микроскопические исследования биоптатов выполняла Р.П. Кучеренко. Биохимическое определение НА и А в биоптатах проводил О.Н. Забродин, осуществлявший координацию совместных исследований двух учреждений.

Было выявлено, что у больных в процессе коррекции врожденных пороков сердца в миокарде ушка правого предсердия (обладающего всеми свойствами миокарда в целом), развиваются повреждения ультраструктуры митохондрий. При этом биохимическое и гистохимическое исследования выявили значительное снижение содержания КА в миокарде во время операции.

Предоперационная подготовка больных с помощью приема внутрь в течение 3 дней перед операцией L-ДОФА предупредила уменьшение в ходе операции содержания НА и А в миокарде и препятствовала развитию сердечной недостаточности [28].

Известно, что регионарная анестезия — эпидуральная и спинальная — осуществляют афферентную и эфферентную соматовегетативную блокаду, в частности преганглионарную блокаду симпатических нервов. В связи с этим В.И. Страшнов с целью повышения адекватности анестезии продолжил исследования у больных приобретенными пороками сердца при операциях митральной комиссуротомии, применив в качестве основного компонента анестезии высокую продленную эпидуральную анестезию (ВПЭА)

в сочетании с натрия оксibuтиратом и компонентами нейрoлептаналгезии. У контрольных больных, оперированных с использованием анестезии закисью азота и нейрoлептанальгетиков, после окончания основного этапа оперативного вмешательства в биоптатах уха левого предсердия были обнаружены выраженное уменьшение содержания НА и нарушения ультраструктуры миофибрилл и митохондрий.

ВПЭА оказала защитное действие в отношении указанных нарушений. Было отмечено уменьшение в 5,5 раза общего числа послеоперационных осложнений: сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, метаболического ацидоза, легочных осложнений. Не было выявлено летальных исходов у больных, в 2 раза уменьшилось время их пребывания в стационаре [20, 21]. Описанные выше морфологические нарушения в миокарде больных были подобны тем, которые выявила З.И. Веденева в сердце белых крыс после раздражения рефлексогенной зоны дуги аорты и которые предупреждались введением симпатолитика гуанетидин [2].

Кроме того, применение внутрь L-ДОФА в комплексном лечении инфаркта миокарда у людей в подостром периоде (спустя 2 нед. после начала заболевания) в течение 2 нед. улучшало клиническое течение заболевания, нормализовало гемодинамику, способствовало синтезу КА (судя по увеличению суточной экскреции с мочой НА и А, сниженной до операции) и ускорению репаративных процессов в миокарде [31]. Следует отметить, что лечение пациентов с помощью L-ДОФА в подостром периоде инфаркта миокарда было построено по принципиально той же новой схеме, что и для лечения больных язвенной болезнью: перед началом назначения L-ДОФА нейротропные блокаторы (бета-блокаторы) отменялись.

Защитные эффекты симпатолитиков (гуанетидин, бретилий) и препаратов, обладающих симпатолитическим компонентом действия (клонидин, гексаметония бромид, гексаметония бензосульфат) в отношении развития рефлекторной дистрофии миокарда, желудка, печени и поджелудочной железы, хорошо согласуются с многочисленными клиническими данными о предупреждении с помощью обладающих симпатолитическим действием эпидуральной и спинальной анестезии интраоперационных нарушений и послеоперационных осложнений [22–24, 59]. В частности, такой способностью обладает разработанная В.И. Страшновым сочетанная комбинированная спинально-эпидуральная анестезия [51].

Понятия «нервная трофика» и «нейрогенная дистрофия» с годами постепенно ушли из научного лексикона (появилось выражение «нейрогенная висцеральная патология») [32, 48].

Между тем имеются указания на то, что СНС через посредство медиатора НА оказывает на ткани, в частности гладкие мышцы стенки сосудов уха кролика, трофическое действие, способствуя росту, дифференциации и размножению клеток путем влияния на синтез ДНК, РНК и белка

[55]. Тем самым стенка сосудов противостоит патологическому действию повышенного внутрисосудистого давления [55] и отложению в ней холестерина [56]. И, напротив, хроническая химическая десимпатизация кроликов приводит к повышенному накоплению в стенках сосудов коллагена и снижению активности ферментов цикла трикарбоновых кислот [56]. Получены данные о тонической симпатической поддержке скорости метаболизма у здоровых людей, которая близка к понятию «нервная трофика». Такая симпатическая поддержка метаболизма является уменьшенной у женщин и понижается с возрастом и сидячем образе жизни [54, 58].

В целом, проведенные в отделе фармакологии ИЭМ исследования позволили дополнить понятие «нервная трофика», дав более расширенное определение: «Под нервной трофикой следует понимать способность нервной системы (и в первую очередь симпатического ее отдела) к поддержанию в клетке, ткани, органе и организме в целом: энергетических и пластических процессов, структуры, функции, резистентности к повреждающим воздействиям и к восстановлению структуры и функции после их нарушения».

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: О.Н. Забродин — написание статьи, анализ данных, О.Н. Забродин, В.И. Страшнов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: O.N. Zabrodin — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; O.N. Zanrodin, V.I. Strashnov — paper reconceptualization and general concept discussion.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков С.В., Заводская И.С. Фармакотерапия язвенной болезни. Ленинград: Медицина, 1965. 188 с.
2. Аничков С.В., Заводская И.С., Морев Е.В., и др. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Ленинград: Медицина, 1969. 238 с.
3. Аничков С.В., Забродин О.Н. Фармакотерапия при нейрогенных повреждениях желудка // Материалы 1 Всесоюзного симпозиума «Клиническая фармакология в гастроэнтерологии». Киев, 1973. С. 57.
4. Аширметов А.Х., Краковский М.Э. Детоксикационная функция печени после ее денервации у крыс // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1989. Т. 75, № 9. С. 1262–1266.
5. Барановский А.Ю., Смолянинов А.Б., Заводская И.С., и др. Предклиническая оценка лечебной эффективности L-ДОФА при хронической язве желудка // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1992. Т. 36, № 3. С. 35–37.
6. Боцолин П.С. Половые различия в образовании нейрогенных деструкций стенки желудка у крыс и действие на их развитие половых гормонов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1966. 14 с.
7. Веденеева З.И. Нейрогенные поражения миокарда (действие на миокард эндогенного адреналина) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1960. Т. 50, № 12. С. 38–43.
8. Вирабян Т.Л. Моноаминергический компонент в механизмах противоязвенного действия нейротропных средств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ереван, 1982. 48 с.
9. Гречишкин Л.Л. Пепсинообразующая способность слизистой оболочки желудка при действии ДОФА и альфа-метил-ДОФА // Фармакология и токсикология. 1969. Т. 32, № 5. С. 556–558.
10. Денисенко П.П. Ганглиолитики. Ленинград: Медицина, 1959. 120 с.
11. Джаксон И.М. Рефлекторные связи илеоцекальной области кишечника: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ленинград, 1950. 12 с.
12. Забродин О.Н. Деструкции стенки желудка, вызываемые электризацией иммобилизованных крыс, и действие на их развитие нейротропных средств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1965. 17 с.
13. Забродин О.Н. Влияние ДОФА и тирозина на заживление изъязвлений стенки желудка и содержание в ней норадреналина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1971. Т. 72, № 10. С. 32–34.
14. Забродин О.Н. Фармакологический анализ участия эндогенного норадреналина в обратном развитии нейрогенной дистрофии желудка // Фармакология и токсикология. 1972. Т. 35, № 5. С. 606–610.
15. Забродин О.Н. Влияние фармакологических веществ на развитие геморрагических эрозий и уровень норадреналина в стенке желудка у крыс // Фармакология и токсикология. 1978. Т. 41, № 1. С. 32–36.
16. Забродин О.Н. Роль адренергических механизмов в развитии и заживлении экспериментальных нейрогенных повреждений слизистой желудка (фармакологический анализ): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1982. 41 с.
17. Забродин О.Н. Проблема нервной трофики в трудах С.В. Аничкова и его школы // Физиологический журнал. 1993. Т. 79, № 12. С. 109–114.
18. Забродин О.Н. Фармакологические, иммунологические и медицинские аспекты симпатической стимуляции репаративной регенерации // Психофармакология и биологическая наркология. 2006. Т. 6, № 4. С. 1341–1346.
19. Забродин О.Н., Страшнов В.И., Заскалько Н.И., и др. Сравнительная оценка методов анестезии при закрытой митральной комиссуротомии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1981. Т. 127, № 8. С. 75–80.
20. Забродин О.Н., Страшнов В.И. Концепция применения эпидуральной и сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии как средства анализа и предупреждения нейродистрофического компонента интра- и послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых торакальным и абдоминальным операциям // Вестник хирургии. 2001. Т. 60, № 2. С. 70–73.
21. Забродин О.Н., Страшнов В.И. Роль симпатической нервной системы в развитии и предупреждении эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13, № 2. С. 50–56. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-2-50-56
22. Забродин О.Н., Страшнов В.И. Нейродистрофический компонент патогенеза острого послеоперационного панкреатита и его предупреждение с помощью эпидуральной анестезии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 4. С. 61–66. DOI: 10.17816/RCF16461-66
23. Забродин О.Н., Страшнов В.И. К механизмам предупреждения с помощью регионарной анестезии послеоперационной иммуносупрессии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 3. С. 345–353. DOI: 10.17816/RCF193345-353
24. Заводская И.С. Экспериментальная дистрофия стенки желудка и ее фармакотерапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград, 1958. 21 с.
25. Заводская И.С., Сибиркин Н.В., Егорова Г.И., и др. Лечение язвенной болезни с помощью L-ДОФА // Терапевтический архив. 1976. Т. 48, № 5. С. 79–82.
26. Заводская И.С., Морев Е.В., Новикова Н.А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. Москва: Медицина, 1977. 192 с.
27. Заводская И.С., Забродин О.Н., Заскалько Н.И. Влияние L-ДОФА на содержание катехоламинов, ультраструктуру и сократительную способность миокарда при операциях на сердце // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1978. Т. 120, № 2. С. 13–18.
28. Заводская И.С., Морев Е.В. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. Ленинград: Медицина, 1981. 214 с.
29. Заводская И.С., Щедрунов В.В., Морев Е.В., и др. Влияние левопы на энергетический обмен в слизистой оболочке желудка при лечении больных язвенной болезнью // Врачебное дело. 1985. № 2. С. 26–30.
30. Заводская И.С., Бульон В.В., Хныченко Л.К., и др. L-ДОФА при инфаркте миокарда // Врач. 1992. № 3. С. 28–39.
31. Заводская И.С., Морев Е.В., Бульон В.В., и др. Развитие идей С.В. Аничкова в фундаментальных исследованиях нейрогенной висцеральной патологии и ее фармакотерапии (к 100-летию со дня рождения акад. РАМН С.В. Аничкова) // Патологическая

физиология и экспериментальная терапия. 1992. Т. 36, № 5-6. С. 59-60.

32. Заводская И.С., Хныченко Л.К. Влияние некоторых нейротропных средств на перекисное окисление липидов в сердце и желудке при их нейрогенном повреждении // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1994. Т. 57, № 3. С. 18-20.

33. Заводская И.С., Сапронов Н.С., Бульон В.В., Хныченко Л.К. Экспериментальное обоснование фармакотерапии сердечно-сосудистой и гастродуоденальной патологии, вызванной экстремальными воздействиями на организм // Вестник Российской Академии медицинских наук. 1998. № 1. С. 23-26.

34. Ильин В.С. Противоречия и единство в развитии, становлении и нарушении механизмов нервной трофики. Методологические вопросы теоретической медицины / под ред. Н.П. Бехтеревой. Ленинград: Наука, 1975. С. 140-153.

35. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морева Е.В., и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии (экспериментальные и клинические данные). Москва: Медицина, 1984. 240 с.

36. Корхов В.В. Нейрогенная дистрофия печени и ее фармакология. Ленинград: Медицина, 1974. 215 с.

37. Крылов А.А., Зарембский Р.А., Решетнева Е.М. Влияние консервативного лечения и ваготомии у больных с дуоденальными язвами на компоненты системы ЦАМФ в слизистой и содержимом желудка // Терапевтический архив. 1983. Т. 55, № 9. С. 118-121.

38. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морева Е.В., и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии. Москва: Медицина, 1984. 240 с.

39. Кузнецова Н.Н. Роль холинергических механизмов в регуляции репаративных процессов при экспериментальных повреждениях слизистой оболочки желудка: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург, 1998. 18 с.

40. Линич Е.П., Забродин О.Н. Участие симпатической нервной системы в развитии нейрогенных дистрофий стенки желудка и влияние на этот процесс адренергических препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1970. 20 с.

41. Манина А.А. Ультраструктура и цитохимия нервной системы. Москва: Медицина, 1978. 239 с.

42. Мигас Э.А., Нилова Т.Н. Некоторые показатели метаболизма мозга при дистрофическом повреждении желудка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1980. Т. 90, № 9. С. 316-317.

43. Нилова Т.Н. Фармакологический анализ экспериментального нейрогенного повреждения поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1985. 17 с.

44. Орбели Л.А. О некоторых достижениях советской физиологии: избранные труды. Т. 2. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1962. С. 587-606.

45. Павлов И.П. Центробежные нервы сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 1883. 77 с.

46. Павлов И.П. Лабораторные наблюдения над рефлексами с брюшной полости. 1898. Полное собрание сочинений. Т. 1. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1951. С. 550-563.

47. Павлов И.П. О трофической иннервации. 1922. Полное собрание сочинений. Т. 2. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1951. С. 577-582.

48. Сапронов Н.С., Хныченко Л.К., Шелемеха С.Е. Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция. Санкт-Петербург: ИЭМ, 2009. 238 с.

49. Склютаускас И.Г. К вопросу о патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Актуальные вопросы гастроэнтерологии и нефрологии. Вильнюс, 1966. С. 138-144.

50. Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины. Москва, Ленинград: Изд-во Всесоюзного института экспериментальной медицины, 1935. 344 с.

51. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мамедов А.Д., и др. Предупреждение операционного стресса и его последствий. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2015. 160 с.

52. Щедрунов В.В., Заводская И.С., Забродин О.Н. Комбинированное применение центрального холинолитика амедина и прекурсора норадреналина диоксифенилаланина (ДОФА) при лечении язвенной болезни // Советская медицина. 1975. Т. 38, № 2. С. 13-16.

53. Чекман И.С., Тихоненко В.М. Никотинамидные коферменты как объект воздействия нейротропных средств. Достижения современной нейрофармакологии. Ленинград, 1982. С. 148-152.

54. Bell C., Seals D.S., Monroe M.B., et al. Tonic Sympathetic Support of Metabolic Rate is Attenuated with Age, Sedentary Lifestyle and Female Sex in Healthy Adults // J Clin Endocr Metab. 2001. Vol. 86, No. 9. P. 4440-4444. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7855

55. Bevan R.D. Influence of Adrenergic Innervation on Vascular Growth and Mature Characteristics // Am Rev Respir Dis. 1989. Vol. 140, No. 5. P. 1478-1482. DOI: 10.1164/ajrccm/140.5.1478

56. Fronek K. Trophic Effect of the Sympathetic Nervous System on Vascular Smooth Muscle // Ann Biomed Eng. 1983. Vol. 11. P. 607-613. DOI: 10.1007/BF02364090

57. Gaskell W.H. On the Augmentor (Accelerator) Nerves of the Heart of Cold-Blooded Animals // J Physiol. 1884. Vol. 5, No. 1. P. 46-48. DOI: 10.1113/jphysiol.1884.sp000150

58. Monroe M.B. Direct Evidence for Tonic Sympathetic Support of Resting Metabolic Rate in Healthy Adults // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001. Vol. 280, No. 5. P. 740-744. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E740

59. Rodgers A., Walker N., Schug S., et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trials // Br Med J. 2000. Vol. 321. ID 1493. DOI: 10.1136/bmj.321.7275.1493

## REFERENCES

1. Anichkov SV, Zavodskaya IS. *Farmakoterapiya yazvennoi bolezni*. Leningrad: Meditsina, 1965. 188 p. (In Russ.)

2. Anichkov SV, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neirogennye distrofiy i ikh farmakoterapiya*. Leningrad: Meditsina, 1969. 238 p. (In Russ.)

3. Anichkov SV, Zabrodin ON. *Farmakoterapiya pri neirogennykh povrezhdeniyakh zheludka*. Proceedings of the 1 All-Union Symposium «Klinicheskaya farmakologiy v gastroenterologii». Kyiv, 1973. P. 57. (In Russ.)

4. Ashimetov AKh, Krakovskii MEh. *Detoksikatsionnaya funktsiya pecheni posle ee denervatsii u krys. Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*. 1989;75(9):1262-1266. (In Russ.)

5. Baranovskii AYu, Smolyaninov AB, Zavodskaya IS, et al. *Predklinicheskaya otsenka lechebnoi ehffektivnosti L-DOFA pri khroiicheskoi yazve zheludka. Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. 1992;36(3):35-37. (In Russ.)

6. Botsolin PS. *Polovye razlichiya v obrazovanii neurogennykh destruktivnykh stenki zheludka u krysa i deistvie na ikh razvitie polovykh gormonov* [dissertation abstract]. Leningrad, 1966. 14 p. (In Russ.)
7. Vedeneva ZI. Neurogennye porazheniya miokarda (deistvie na miokard ehndogennogo adrenalina). *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1960;50(12):38–43. (In Russ.)
8. Virabyan TL. *Monoaminergicheskii komponent v mekhanizmax protivoyazvennogo deistviya neurotroponnykh sredstv* [dissertation abstract]. Yerevan, 1982. 48 p. (In Russ.)
9. Grechishkin LL. Pepsinoobrazuyushchaya sposobnost' slizistoi obolochki zheludka pri deistvii DOFA i al'fa-metil-DOFA. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1969;32(5):556–558. (In Russ.)
10. Denisenko PP. *Gangliolitiki*. Leningrad: Meditsina, 1959. 120 p. (In Russ.)
11. Dzhakson IM. *Reflektornye svyazi ileotsekal'noi oblasti kishechnika* [dissertation abstract]. Leningrad, 1950. 12 p. (In Russ.)
12. Zabrodin ON. *Destruktivnykh stenki zheludka, vyzvaemye ehlektricheskimi immobilizirovannykh krysa, i deistvie na ikh razvitie neurotroponnykh sredstv* [dissertation abstract]. Leningrad, 1965. 17 p. (In Russ.)
13. Zabrodin ON. Vliyanie DOFA i tirozina na zazhivlenie iz'yazvlenii stenki zheludka i sodержanie v nei noradrenalina. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1971;72(10):32–34. (In Russ.)
14. Zabrodin ON. Farmakologicheskii analiz uchastiya ehndogennogo noradrenalina v obratnom razvitii neurogennoi distrofii zheludka. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1972;35(5):606–610. (In Russ.)
15. Zabrodin ON. Vliyanie farmakologicheskikh veshchestv na razvitie gemorragicheskikh ehrozii i uroven' noradrenalina v stenke zheludka u krysa. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1978;41(1):32–36. (In Russ.)
16. Zabrodin ON. *Rol' adrenergicheskikh mekhanizmov v razvitii i zazhivlenii ehksperimental'nykh neurogennykh povrezhdenii slizistoi zheludka (farmakologicheskii analiz)* [dissertation abstract]. 1982. 41 p. (In Russ.)
17. Zabrodin ON. Problema nervnoi trofiki v trudakh S.V. Anichkova i ego shkoly. *Fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 1993;79(12):109–114. (In Russ.)
18. Zabrodin ON. Pharmacological, immunological and medical aspects of sympathetic stimulation of reparative regeneration. *Pharmacology and Biological Narcology*. 2006;6(4):1341–1346. (In Russ.)
19. Zabrodin ON, Strashnov VI, Zaskal'ko NI, et al. Sravnitel'naya otsenka metodov anestezii pri zakrytoi mitral'noi komissurotomii. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1981;127(8):75–80. (In Russ.)
20. Zabrodin ON, Strashnov VI. Kontseptsiya primeneniya ehpidural'noi i sochetannoi kombinirovannoi spinal'no-ehpidural'noi anestezii kak sredstva analiza i preduprezhdeniya neirodistroficheskogo komponenta intra- i posleoperatsionnykh oslozhnenii u bol'nykh, podvergnutykh torakal'nym i abdominal'nym operatsiyam. *Vestnik khirurgii*. 2001;60(2):70–73. (In Russ.)
21. Zabrodin ON, Strashnov VI. Role of sympathetic nervous system in the development and prevention of erosive ulcer lesions of mucous coat in gastro-duodenal area. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2016;13(2):50–56. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-2-50-56
22. Zabrodin ON, Strashnov VI. Neurodystrophic component of pathogenesis of the acute postoperative pancreatitis and its prevention by epidural anesthesia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(4):61–66. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16461-66
23. Zabrodin ON, Strashnov VI. Mechanisms of prevention postoperative immunosuppression by regional anesthesia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):345–353. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF193345-353
24. Zavodskaya IS. *Ehksperimental'naya distrofiya stenki zheludka i ee farmakoterapiya* [dissertation abstract]. Leningrad, 1958. 21 p. (In Russ.)
25. Zavodskaya IS, Sibirkin NV, Egorova GI, et al. Lechenie yazvennoi bolezni s pomoshch'yu L-DOFA. *Terapevticheskii arkhiv*. 1976;48(5):79–82. (In Russ.)
26. Zavodskaya IS, Moreva EV, Novikova NA. *Vliyanie neurotroponnykh sredstv na neurogennye porazheniya serdtsa*. Moscow: Meditsina, 1977. 192 p. (In Russ.)
27. Zavodskaya IS, Zabrodin ON, Zaskalko NI. The effect of L'DOPA upon the catecholamines contents, ultrastructure and contractile ability of the myocardium in heart operations. *Grekov's bulletin of surgery*. 1978;(2):13–16. (In Russ.)
28. Zavodskaya IS, Moreva EV. *Farmakologicheskii analiz mekhanizma stressa i ego posledstviya*. Leningrad: Meditsina, 1981. 214 p. (In Russ.)
29. Zavodskaya IS, Shchedrunov VV, Moreva EV, et al. Vliyanie levopa na ehnergeticheskii obmen v slizistoi obolochke zheludka pri lechenii bol'nykh yazvennoi bolezniyu. *Vrachebnoe delo*. 1985;(2):26–30. (In Russ.)
30. Zavodskaya IS, Bul'on VV, Khnychenko LK, et al. L-DOPA pri infarkte miokarda. *The Doctor*. 1992;(3):28–39. (In Russ.)
31. Zavodskaya IS, Moreva EV, Bul'on VV, et al. Razvitie idei S.V. Anichkova v fundamental'nykh issledovaniyakh neurogennoi vistsral'nioi patologii i ee farmakoterapii (k 100-letiyu so dnya rozhdeniya akad. RAMN S.V. Anichkova). *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. 1992;36(5-6):59–60. (In Russ.)
32. Zavodskaya IS, Khnychenko LK. Vliyanie nekotorykh neurotroponnykh sredstv na perekisnoe okislenie lipidov v serdtsе i zheludke pri ikh neurogennom povrezhdenii. *Experimental and clinical pharmacology*. 1994;57(3):18–20. (In Russ.)
33. Zavodskaya IC, Saprionov NS, Bul'on VV, Khnychenko LK. Ehksperimental'noe obosnovanie farmakoterapii serdechnosudistoi i gastroduodenal'noi patologii, vyzvannoi ehkstremal'nymi vozdeistviyami na organizm. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1998;(1):23–26. (In Russ.)
34. Il'in VS. Protivorechiya i edinstvo v razvitii, stanovlenii i naryushenii mekhanizmov nervnoi trofiki. Bekhtereva NP, editor. *Metodologicheskie voprosy teoreticheskoi meditsiny*. Leningrad: Nauka, 1975. P. 140–153. (In Russ.)
35. Komarov FI, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neurogennye mekhanizmy gastroduodenal'noi patologii (ehksperimental'nye i klinicheskie dannye)*. Moscow: Meditsina, 1984. 240 p. (In Russ.)
36. Korkhov VV. *Neurogennaya distrofiya pecheni i ee farmakologiya*. Leningrad: Meditsina, 1974. 215 p. (In Russ.)
37. Krylov AA, Zaremskii RA, Reshetneva EM. Vliyanie konservativnogo lecheniya i vagotomii u bol'nykh s duodenal'nymi yazvami na komponenty sistemy TSAMF v slizistoi i sodержimom zheludka. *Terapevticheskii arkhiv*. 1983;55(9):118–121. (In Russ.)
38. Komarov FI, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neurogennye mekhanizmy gastroduodenal'noi patologii*. Moscow: Meditsina, 1984. 240 p. (In Russ.)
39. Kuznetsova NN. *Rol' kholinergicheskikh mekhanizmov v regulyatsii reparativnykh protsessov pri ehksperimental'nykh povrezhdeniyakh slizistoi obolochki zheludka* [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 1998. 18 p. (In Russ.)

40. Linich EP, Zabrodin ON. *Uchastie simpaticheskoi nervnoi sistemy v razvitii neirogennykh distrofii stenki zheludka i vliyaniye na ehtot protsess adrenergicheskikh preparatov* [dissertation abstract]. Leningrad, 1970. 20 p. (In Russ.)
41. Manina AA. *Ul'trastruktura i tsitokhimiya nervnoi sistemy*. Moscow: Meditsina, 1978. 239 p. (In Russ.)
42. Migas EhA, Nilova TN. Nekotorye pokazateli metabolizma mozga pri distroficheskom povrezhdenii zheludka. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1980;90(9):316–317. (In Russ.)
43. Nilova TN. *Farmakologicheskii analiz ehksperimental'nogo neirogenogo povrezhdeniya podzheludochnoi zhelezy* [dissertation abstract]. Leningrad, 1985. 17 p. (In Russ.)
44. Orbeli LA. *O nekotorykh dostizheniyakh sovetskoi fiziologii: izbrannyye trudy. T. 2*. Moscow, Leningrad: Izd-vo AN SSSR, 1962. P. 587–606. (In Russ.)
45. Pavlov IP. *Tsentrobezhnye nervy serdtsa* [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 1883. 77 p. (In Russ.)
46. Pavlov IP. Laboratornye nablyudeniya nad refleksami s bryushnoi polosti. *1898. Polnoe sobranie sochinenii. T. 1*. Moscow, Leningrad: Izd-vo AN SSSR, 1951. P. 550–563. (In Russ.)
47. Pavlov IP. O troficheskoi innervatsii. *1922. Polnoe sobranie sochinenii. T. 2*. Moscow, Leningrad: Izd-vo AN SSSR, 1951. P. 577–582. (In Russ.)
48. Sapronov NS, Khnychenko LK, Shelemekha SE. *Stressornyye narusheniya metabolizma i ikh farmakokorreksiya*. Saint Petersburg: IEhM, 2009. 238 p. (In Russ.)
49. Sklyutauskas IG. K voprosu o patogenezе yazvennoi bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. *Aktual'nye voprosy gastroehnterologii i nefrologii*. Vilnius, 1966. P. 138–144. (In Russ.)
50. Speranskii AD. *Ehlementy postroeniya teorii meditsiny*. Moscow, Leningrad: Izd-vo Vsesoyuznogo instituta ehksperimental'noi meditsiny, 1935. 344 p. (In Russ.)
51. Strashnov VI, Zabrodin ON, Mamedov AD, et al. *Preduprezhdenie operatsionnogo stressa i ego posledstviy*. Saint Petersburg: EHLBI-SPb, 2015. 160 p. (In Russ.)
52. Shchedrunov VV, Zavodskaya IS, Zabrodin ON. Kombinirovannoe primeneniye tsentral'nogo kholinolitika amedina i prekurzora nor-adrenalina dioksifenilalanina (DOFA) pri lechenii yazvennoi bolezni. *Sovetskaya meditsina*. 1975;38(2):13–16. (In Russ.)
53. Chekman IS, Tikhonenko VM. Nikotinamidnyye kofermenty kak objekt vozdeistviy neirotrofnykh sredstv. *Dostizheniya sovremennoi neurofarmakologii*. Leningrad, 1982. P. 148–152. (In Russ.)
54. Bell C, Seals DS, Monroe MB, et al. Tonic Sympathetic Support of Metabolic Rate is Attenuated with Age, Sedentary Lifestyle and Female Sex in Healthy Adults. *J Clin Endocr Metab*. 2001;86(9):4440–4444. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7855
55. Bevan RD. Influence of Adrenergic Innervation on Vascular Growth and Mature Characteristics. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):1478–1482. DOI: 10.1164/ajrccm/140.5.1478
56. Fronek K. Trophic Effect of the Sympathetic Nervous System on Vascular Smooth Muscle. *Ann Biomed Eng*. 1983;11:607–613. DOI: 10.1007/BF02364090
57. Gaskell WH. On the Augmentor (Accelerator) Nerves of the Heart of Cold-Blooded Animals. *J Physiol*. 1884;5(1):46–48. DOI: 10.1113/jphysiol.1884.sp000150
58. Monroe MB. Direct Evidence for Tonic Sympathetic Support of Resting Metabolic Rate in Healthy Adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):740–744. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E740
59. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of post-operative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trials. *Br Med J*. 2000;321:1493. DOI: 10.1136/bmj.321.7275.1493

## ОБ АВТОРАХ

**\*Олег Николаевич Забродин**, д-р мед. наук, научный сотрудник кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: ozabrodin@yandex.ru

**Виктор Иванович Страшнов**, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии. E-mail: vstrashnov@mail.ru

## AUTHORS INFO

**\*Oleg N. Zabrodin**, Dr. Sci. (Med.), Research associate, Anaesthesiology and Reanimatology Department, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint Petersburg, Russia; address: 6–8, Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ozabrodin@yandex.ru

**Viktor I. Strashnov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Anaesthesiology and Reanimatology Department. E-mail: vstrashnov@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author