

В.И. Филимонов, Н.В. Степанова, И.Е. Сухомлинова, М.А. Тихоновская, Г.И. Бессараб,  
Д.А. Путилин, Г.В. Пиртя

## Спленизм – функция селезенки как органа, осуществляющего взаимосвязь систем кровообращения и кроветворения

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** эритропоэз, спленомегалия, гиперспленизм, ингибитор кроветворения.

На крысах линии Вистар изучали участие селезенки в регуляции эритропоэза. Для этого спленомегалию вызывали двумя путями: перевязкой вен селезенки и переливанием взвеси отмытых эритроцитов, что приводило к выраженному увеличению размеров селезенки, депонировавшей часть эритроцитов. Отмечено, что в обоих случаях происходит угнетение эритропоэза за счет появления в плазме крови активного ингибитора: введение такой плазмы приводит к снижению активности кроветворения интактных крыс-реципиентов. Предполагается, что данный ингибитор угнетает кроветворение путем снижения образования эритропоэтина почками. Считаем, что этот ингибирующий эффект обусловлен серотонином, концентрация которого в плазме крови повышалась. Об ингибирующем влиянии серотонина свидетельствует его увеличение в тех слоях почек, в которых располагаются структуры, синтезирующие эритропоэтин. Косвенным подтверждением участия серотонина в угнетении кроветворения могут быть и клинические данные о наличии у больных спленомегалией сниженного количества тромбоцитов, которые, по-видимому, разрушаются в селезенке (а в тромбоцитах содержится много серотонина). Показано, что если лишить селезенку возможности депонировать излишки перелитых эритроцитов путем предварительного плотного обшивания ее капроном, появление угнетающего эритропоэз фактора (серотонина) не происходит. Считаем, что при вторичной спленомегалии у больных циррозом печени происходит активация нормальной функции селезенки (гиперспленизм), заключающаяся в регуляции эритропоэза через депонирующую функцию. Именно эту функцию нормальной селезенки предлагаем назвать спленизмом.

### Спленізм – функція селезінки як органа, що здійснює взаємозв'язок систем кровообігу і кроветворення

В.І. Філімонов, Н.В. Степанова, І.Є. Сухомлинова, М.А. Тихоновська, Г.І. Бессараб, Д.А. Путилін, Г.В. Пиртя

На щурах лінії Вистар вивчали участь селезінки в регуляції еритропоєзу. Для цього відтворювали спленомегалію двома шляхами: перев'язкою вен селезінки і переливанням суспензії відмитих еритроцитів, що призводило до вираженого збільшення розмірів селезінки, яка депонувала частину еритроцитів. Спостережено, що в обох випадках відбувається пригнічення еритропоєзу за рахунок появи в плазмі крові активного інгібітора: введення такої плазми призводить до зниження активності кроветворення інтактних щурів-реципієнтів. Передбачається, що цей інгібітор пригнічує кроветворення шляхом зниження утворення еритропоєтину нирками. Вважаємо, що цей інгібуючий ефект зумовлений серотоніном, концентрація якого в плазмі крові підвищувалась. Про інгібуючий вплив серотоніну свідчить його збільшення у тих шарах нирок, де розташовуються структури, що синтезують еритропоєтин. Опосередкованим підтвердженням участі серотоніну у пригніченні кроветворення можуть бути клінічні дані про наявність у хворих на спленомегалію зниженої кількості тромбоцитів, які, ймовірно, руйнуються в селезінці (а в тромбоцитах міститься багато серотоніну). Доведено, якщо позбавити селезінку можливості депонувати надлишки перелитих еритроцитів шляхом попереднього щільного обшивання її капроном, то фактор, що пригнічує еритропоєз (серотоніну), не з'являється. Вважаємо, що при вторинній спленомегалії у хворих на цироз печінки відбувається активация нормальної функції селезінки (гіперспленізм), що полягає в регуляції еритропоєзу завдяки депонуючій функції. Саме цю функцію нормальної селезінки пропонуємо називати спленізмом.

**Ключові слова:** еритропоєз, спленомегалія, гіперспленізм, інгібітор кроветворення.

**Патологія.** – 2013. – №2 (28). – С. 92–96

### Splenism – the function of spleen as the organ conducting the interrelation of circulatory system and hematopoiesis

V.I. Filimonov, N.V. Stepanova, I.E. Sukhomlinova, M.A. Tikhonovskaya, G.I. Bessarab, D.A. Putilin, G.V. Pirtya

On Wistar rats splenic involvement into the regulation of erythropoiesis was studied. Splenomegaly was reproduced for this both by ligation of splenic veins and transfusion of suspension of washed erythrocytes that led to the pronounced increase in the size of the spleen which has reserved the part of erythrocytes. It has been shown that in both cases the inhibition of erythropoiesis takes place due to the appearance of the active inhibitor in plasma: the injection of such plasma reduces the hematopoietic activity of intact rats-recipients. It is assumed that the inhibitor depresses the formation of blood by reducing the production of erythropoietin by the kidneys. We believe that the inhibiting effect is caused by serotonin, which concentration in blood plasma was increased. The inhibiting effect of serotonin is evidenced by its increase in those layers of the kidneys, which are structures that synthesize erythropoietin. Indirect confirmation of serotonin's participation in the inhibition of hematopoiesis may be the clinical data about decreased platelet count, which are apparently destroyed in the spleen (platelets contain a lot of serotonin), in patients with splenomegaly. We have shown that if you deprive the spleen of the possibility to deposit the excess of transfused red blood cells by preliminary sheathing it with capron, the appearance of erythropoiesis inhibitory factor (serotonin) doesn't happen. Thus, we believe that the normal activation of the spleen (hypersplenism) takes place in case of secondary splenomegaly in patients with the cirrhosis of the liver, it consists in the regulation of erythropoiesis through its function of depository. And we propose to call this function of normal spleen «splenism».

**Key words:** erythropoiesis, splenomegaly, hypersplenism, inhibitor of hematopoiesis.

**Pathologia.** 2013; №2 (28): 92–96

В клинической практике уже давно и прочно закрепился термин гиперспленизм, под которым подразумевают увеличение селезенки (спленомегалию) как следствие затруднения оттока крови из селезенки, сопровождающееся развитием панцитопении. Наиболее часто такая вторичная спленомегалия развивается в результате затруднения оттока крови при циррозе печени (у 30–50% больных) [12]. При этом явление гиперспленизма, проявляющегося в том числе в панцитопении, отмечают у более половины таких больных [11, 18–20]. После удаления увеличенной селезенки, как правило, постепенно, но достаточно быстро, происходит улучшение показателей крови [5, 11, 23]. Поэтому одним из путей ликвидации ярко выраженного гиперспленизма у таких больных уже многие десятилетия остается спленэктомия с различными ее модификациями и созданием анастомозов для оттока крови из селезенки, что для хирургов представляет особый интерес [1, 10, 12, 15, 22, 23]. И если в настоящее время это остается сугубо хирургической проблемой, то 40–50 лет назад, в пору начала интенсивного изучения гуморальных механизмов регуляции кроветворения, велись активные теоретические дискуссии об участии «нормальной» селезенки в регуляции кроветворения и, в частности, в регуляции эритропоэза. Но, судя по современным публикациям, этот вопрос, также как и механизм развития панцитопении при спленомегалии, все еще нуждается в уточнении. Как правило, акцент делается лишь на кровопотерях из расширенных вен и усиленном разрушении форменных элементов крови в застойной селезенке [14, 16, 18].

#### Цель работы

Дать более четкое представление о механизмах, приводящих к стойкому снижению показателей периферической крови у указанных больных. Кроме того, многолетние исследования нашего коллектива позволили дать теоретическое обоснование термина спленизм, под которым необходимо понимать участие селезенки в регуляции содержания эритроцитов в русле крови в условиях нормы, в основе которого лежит взаимосвязь между системой кровообращения и кроветворения через депонирующую функцию этого органа.

Самым простым способом экспериментального изучения проблемы причастности селезенки к регуляции гемопоэза является ее удаление [2]. Однако полностью ответить на этот вопрос изучением кроветворения после одной лишь спленэктомии не представляется возможным, так как при этом одновременно исключается большая часть лимфоидной ткани организма, а также ее участие в продукции многих цитокинов (интерлейкинов), обеспечивающих регуляцию развития кроветворных элементов костного мозга, иммунные механизмы [3, 9, 13, 17]. Кроме того, после удаления селезенки исчезает один из важнейших органов разрушения эритроцитов и рециркуляции железа [4].

Известно, что о функциональном назначении того или иного органа нередко судят по его патологии. Поэтому вторым и, на наш взгляд, более действенным направле-

нием экспериментального решения вопроса о роли селезенки в регуляции кроветворения является изменение активности органа, что часто применяют в экспериментальных исследованиях. Мы вызывали спленомегалию путем перевязки вен, что приводит к затруднению оттока (экспериментальный аналог спленомегалии больных при циррозе печени), либо воспроизводили эритроцитоз путем введения эритроцитарной массы, при которой селезенка резко увеличивается (более чем в два раза) за счет переполнения эритроцитами.

В этой публикации нас более всего интересует картина красной крови больных со спленомегалией. Ранее [5] изучили состояние кроветворения у 25 больных со вторичной спленомегалией, из которых у 13 больных диагностирован цирроз печени, а у 8 – тромбофлебит вен селезенки. Изучение гуморального механизма гиперспленизма производили путем введения сыворотки крови таких больных интактным крысам с последующим анализом активности их эритропоэза. Введение сыворотки крови пятерых больных не отразилось на активности эритропоэза реципиентов, а двух – стимулировало его. В отличие от этого, после введения крысам сыворотки крови 18-ти больных отмечен эффект угнетения эритропоэза, о чем свидетельствовало снижение уровня молодых эритроцитов – ретикулоцитов. 15-ти больным из данной группы проведена спленэктомия. Трое больных после операции скончались, а у остальных 12-ти после операции содержание ретикулоцитов возрастало более чем в 2 раза. Концентрация эритроцитов в их крови уже через 2 недели после операции постепенно увеличилась на  $0,53 \pm 0,13$  млн/мм ( $p < 0,01$ ). После операции эффект ингибиции эритропоэза их сывороткой исчезал: сыворотка крови приводила даже к некоторой стимуляции эритропоэза крыс-реципиентов, что обусловлено появлением в их крови эритропоэтина в связи предыдущей анемией.

#### Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на 56 крысах линии Вистар массой 200–250 г, полученных из питомника ИФТ АМН Украины. В период проведения исследований животные находились на стандартном рационе жизнеобеспечения согласно «Санитарным правилам экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Задействовали несколько моделей экспериментов. Одной группе животных под тиопенталовым наркозом производили спленэктомию, другим создавали спленомегалию путем перевязки вен селезенки. Следующей группе животных воспроизводили наиболее «чистую» спленомегалию без нарушения оттока крови из селезенки и поражения печени путем внутрибрюшинной инфузии 80% взвеси отмытых физиологическим раствором эритроцитов (3,5 мл/100 г массы животного). Части животных этой группы селезенку плотно обшивали капроном за неделю до трансфузии эритроцитов для лишения возможности депонировать излишки эритроцитов.

Кровь для исследования забирали из хвостовой вены. Содержание эритроцитов, уровень гемоглобина опреде-

**Динамика показателей крови после перевязки вен селезенки и переливания крови (M±m, n=10)**

Манипуляция	Показатели	Исходные	Дни после манипуляции			
			1	3	5	7
После перевязки вен селезенки	Эритроциты, млн/мм <sup>3</sup>	6,95±2,16	6,25±5,3	6,01±4,2	5,95±2,3*	5,64±1,23*
	Ретикулоциты, тыс/мм <sup>3</sup>	220,2±4,4	205,0±12,5	112,1±10,6*	98,4±8,6*	56,2±3,41*
После трансфузии эритроцитов и лишения возможности депонировать излишки крови	Эритроциты, млн/мм <sup>3</sup>	6,34 ± 0,6	10,01 ± 0,55*	9,5 ± 0,53*	9,3 ± 0,7*	9,1 ± 0,6*
	Ретикулоциты, тыс/мм <sup>3</sup>	355,2 ± 30,8	275,05 ± 18,3	133,5 ± 15,6*	31,7 ± 11,3*	38,2 ± 5,8*
После трансфузии эритроцитов	Эритроциты, млн/мм <sup>3</sup>	6,8 ± 0,17	9,3 ± 0,25*	9,6 ± 0,22*	9,54 ± 0,21*	8,7 ± 0,31*
	Ретикулоциты, тыс/мм <sup>3</sup>	415,2 ± 40,9	378,05 ± 28,3	154,6 ± 18,6*	51,07±15,3*	20,2 ± 6,7*

Примечание: \* – p<0,05.

ляли стандартными унифицированными методиками. Концентрацию ретикулоцитов крови определяли в мазках крови, окрашенных бриллиант-крезил блау, на 1000 эритроцитов с последующим пересчетом в абсолютные величины.

Концентрацию серотонина определяли с помощью оригинальной флуориметрической методики [24].

Статистическую обработку результатов проводили с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA for Windows 6.0».

**Результаты и их обсуждение**

Перевязка вен селезенки, так же как и депонирование в ней части переливаемых эритроцитов, о чем свидетельствует почти двукратное увеличение ее массы (с 1,0–1,2 г до 2,0–2,5 г), приводила к ослаблению эритропоэза. Об ингибции эритропоэза свидетельствует резкое уменьшение концентрации юных эритроцитов (ретикулоцитов) и постепенное снижение содержания эритроцитов (табл. 1).

В плазме крови животных после перевязки вен селезенки и воспроизведения эритроцитоза появляется активный фактор, приводящий к угнетению их эритропоэза. Об этом можно заключить на основании того, что введение сыворотки крови этих животных приводило к ингибции кроветворения реципиентов, о чем свидетельствует снижение концентрации ретикулоцитов (табл. 2).

Таблица 2

**Концентрация ретикулоцитов в крови крыс-реципиентов (%о) (M±m, n=10)**

Животные-доноры сыворотки крови	Исходное	Через 72 часа после введения сыворотки крови	P
После перевязки вен селезенки	42,4±2,9	29,0±1,44	<0,01
После воспроизведения эритроцитоза	44,6±1,9	12,6±1,56	<0,01
Воспроизведение эритроцитоза после лишения возможности депонировать излишки крови	52,9±2,8	49,6±1,5	>0,5

Воспроизведение эритроцитоза на фоне лишения селезенки возможности депонировать излишки эритроцитов, несмотря на снижение активности эритропоэза, не приводило к появлению в крови таких животных активного ингибитора эритропоэза: после введения их сыворотки активность эритропоэза реципиентов не изменялась (концентрация ретикулоцитов оставалась на уровне контрольных животных). Но необходимо иметь ввиду, что полиглобулия сама по себе приводит к снижению образования стимулятора эритропоэза – эритропоэтина.

Обнаружено, что увеличение селезенки (спленомегалия) как после перевязки ее вен, так и при депонировании излишка эритроцитов в условиях эритроцитоза приводит к появлению эффекта гиперспленизма за счет образования активного ингибитора, но каков же механизм его действия? Кроме того, необходимо ответить на вопрос, участвует ли селезенка в регуляции кроветворения в физиологических условиях или это происходит лишь при патологическом ее увеличении, то есть на вопрос о том, существует ли функция спленизма? Для ответа на эти вопросы воспользовались достаточно распространенной в экспериментальной гематологии моделью – воспроизведение посттрансфузионного эритроцитоза, возникающего при переливании взвеси эритроцитов. Как видно из представленных результатов, активный ингибитор появляется лишь при спленомегалии.

Полагаем, данный ингибитор проявляет свой эффект благодаря угнетению образования эритропоэтина в почках, а не путем прямого блокирования костного мозга. Это мнение основано не только на приведенных результатах, но и на том, что до разработки современного метода определения уровня эритропоэтина в крови тестирование эритропоэтина производили именно на полицитемичных животных, т. к. их костный мозг оказался чувствительным к введению даже небольших концентраций эритропоэтина, содержащегося в сыворотке крови [5,6]. Это значит, что кроветворные элементы их костного мозга указанный ингибитор не блокирует, а угнетение эритропоэза происходит другим путем.

В предыдущих исследованиях в нашей лаборатории обнаружили, что аналогичный ингибитор появляется и

у животных с переломами [6]. Показано, что им скорее всего является серотонин, содержание которого у этих животных увеличено, к тому же непосредственное введение серотонина также оказывало ингибирующий эффект на эритропоэз [8,21].

Концентрация серотонина в сыворотке крови возрастала и у животных с полицитемией, но гиперсеротонинемии не было после удаления селезенки или лишения ее возможности депонировать излишки введенных эритроцитов (табл. 3).

Таблица 3

**Концентрация серотонина (нмоль/л)  
в сыворотке крови крыс различных групп  
(M±m, n=8)**

Группа животных	Концентрация серотонина
Контрольная	37,25±0,16
С эритроцитозом	40,44±1,12 <sup>1</sup>
После спленэктомии	33,81±0,38 <sup>1,2</sup>
Спленэктомированные с эритроцитозом	35,27±0,30 <sup>2</sup>
Эритроцитоз при лишении селезенки депонирующей функции	35,37±0,42 <sup>2</sup>

*Примечания:* <sup>1</sup> – различие с показателями контрольной группы (p<0,05); <sup>2</sup> – различие с показателями крыс с эритроцитозом (p<0,05).

При исследовании почек, являющихся основным местом продукции эритропоэтина (табл. 4), у полицитемичных животных обнаружено повышение содержания серотонина. Увеличение происходило, главным образом, в корковом веществе почек, то есть там, где, как полагают [4], и располагаются клетки, продуцирующие эритропоэтин. По-видимому, источником серотонина сыворотки крови являются разрушающиеся в селезенке тромбоциты. Возвращаясь к больным со спленомегалией, необходимо подчеркнуть, что картина их крови полностью соответствует нашей гипотезе, т. к. наряду с анемией у них, как правило, отмечен выраженный дефицит кровяных пластинок [15,16,19,20].

Приведенные результаты экспериментальных исследований дают основание утверждать, что спленомегалия больных с циррозом печени нередко приводит к появлению в крови ингибитора эритропоэза, который угнетает костномозговое кроветворение путем снижения интенсивности образования эритропоэтина [5,7]. Обращаем особое внимание, что анемия обычно должна сопровождаться увеличением синтеза эритропоэтина, а его у больных со спленомегалией, как правило, мало. Поэтому к более интенсивному процессу разрушения эритроцитов, несомненно, происходящему в увеличенной застойной селезенке, у многих указанных больных присоединяется еще и угнетение кроветворения. Это значит, что панцитопения у таких больных относится к гипорегенераторному типу.

Таблица 4

**Содержание серотонина (нмоль/г)  
в тканях почек крыс различных групп (M±m, n=8)**

Группа животных	Вещество почек	
	корковое	мозговое
Контрольная	367,38±8,76	387,63±6,59
С эритроцитозом	330,13±5,29 <sup>1</sup>	444,75±6,73
После спленэктомии	320,38±5,19 <sup>1</sup>	351,38±4,46
Спленэктомированные с эритроцитозом	297,01±9,12 <sup>1</sup>	320,5±3,86 <sup>1,2</sup>
Эритроцитоз при лишении селезенки депонирующей функции	295,13±6,92 <sup>1,2</sup>	315,63±7,53 <sup>1,2</sup>

*Примечания:* <sup>1</sup> – различие с показателями контрольной группы (p<0,05); <sup>2</sup> – различие с показателями крыс с эритроцитозом (p<0,05).

На основании полученных результатов полагаем, что селезенка благодаря функции депонирования эритроцитов является промежуточным органом взаимосвязи системы кровообращения и кроветворения. При увеличении в ней количества депонируемой крови (эритроцитов) она угнетает синтез эритропоэтина в почках, тем самым снижая образование новых эритроцитов. По нашему мнению, этот механизм и может быть назван спленизмом, который, в случае механического затруднения оттока крови, приводит к гиперспленизму.

### Выводы

У больных с застойной спленомегалией развивается панцитопения, которая обусловлена не только разрушением форменных элементов крови, но и активным угнетением кроветворения.

Угнетающим эритропоэз фактором, по-видимому, является серотонин, высокая концентрация в крови которого обнаружена при переполнении селезенки эритроцитами.

Гиперсеротонинемия, несмотря на наличие анемии, ингибирует в почках продукцию эритропоэтина.

Эритроцитоз крыс, селезенка которых лишена возможности депонировать излишки крови, не сопровождается появлением ингибитора эритропоэтина.

Селезенка, выполняя депонирующую функцию, обеспечивает взаимосвязь системы кровообращения и кроветворения. Участвуя в депонировании излишка эритроцитов в системе кровообращения, селезенка блокирует образование эритропоэтина, тем самым снижая новообразование эритроцитов. Указанный механизм и может быть назван спленизмом. Чрезмерное повышение данной функции приводит к патологии – гиперспленизму.

### Список литературы

1. Видмане-Озола И. Лапароскопическая спленэктомия у пациента с гиперспленизмом, вызванным циррозом печени. / И. Видмане-Озола, В. Бока, Е. Чунскис, С. Лейнитс, А. Ривкина, И. Калныш // Хирургия. – 2012. – №6. – С. 13–18.

2. Дымищиц Р.А. О гуморальной функции селезенки / Р.А. Дымищиц, Ю.П. Балдин, В.С. Зудин // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1963. – №7. – С. 39–43.
3. Молдавская А.А. Морфологические критерии строения селезенки в постнатальном онтогенезе / А.А. Молдавская // Успехи совр. естествознания. – 2009. – №2. – С. 15–18.
4. Павлов А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А.Д. Павлов, Е.Ф. Моршакова, А.Г. Румянцев – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 300 с.
5. Филимонов В.И. Исследование в онтогенезе механизмов гуморальной регуляции эритропоэза и роли селезенки в этом процессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Филимонов – Новосибирск, 1974.
6. Филимонов В.И. Эритропоэз и остеогенез. Механизм угнетения эритропоэза при репаративном процессе в костной ткани / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова // Физиологический журнал. – 1991. – Т. 37, №2. – С. 19–24.
7. Филимонов В.И. Роль селезенки во взаимодействии систем кровообращения и кроветворения / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова, С.В. Цапенко // Сб. Всес. конф. Физиология висцеральных систем. – СПб., 1992. – С. 116–120.
8. Филимонов В.И. Патогенетическая роль серотонина в развитии анемий / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова, И.Е. Сухомлинова // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №5. – С. 70–73.
9. Шапкин Ю.Г. Селезенка и иммунный статус организма / Ю.Г. Шапкин, В.В. Масляков // Вестник хирургии. – 2009. – №2. – С. 52–56.
10. Alzen G. Partial splenic embolization as an alternative to splenectomy in hypersplenism-single center experience in 16 years / Alzen G., Basedow J., Luedemann M., Berthold L.D., Zimmer K.P. // Klin. Padiatr. -2010. -Vol. 222(6). – P. 368-373.
11. Amin M.A. Partial splenic embolization versus splenectomy for the management of hypersplenism in cirrhotic patients / Amin M.A., el-Gendy M.M., Dawoud I.E., Shoma A., Negm A.M., Amer T.A. // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33 (8) – P. 1702–1710.
12. Bancu S. Spleno-renal distal and proximal shunts for hypersplenism due to hepatic cirrhosis / Bancu S., Borz C., Popescu G., Torok A., Muresan A., Bancu L., Turcu M. // Chirurgia (Bacur). – 2007. – Vol. 102 (6). – P. 665–668.
13. Cesta M.F. Normal structure, function and histology of the spleen / M.F. Cesta // Toxicol Pathol. – 2006. – Vol. 34 (5). – P. 455–465.
14. Elira Dokekias A. Etiologic profile of hypersplenism at the University Hospital of Brazzaville / Elira Dokekias A., Boukoumou G.A., Malanda F., Datse Y., Martin A. // Tunis Med. – 2008. – Vol. 86 (5). – P. 441–446.
15. Kouadio K. Splenectomy for Splenomegaly in Ivory Coast. Indications and Short Term Results / Kouadio K., Kouassi J., Ehua S., Kanga-Miessan J., Turquin T. // Mali Med. – 2006. – Vol. 21 (2). – P. 23–26.
16. Madhavan M. Hematological changes following early ligation of splenic artery during splenectomy in shunt surgery for portal hypertension / Madhavan M., Vimalraj V., Selvakumar E., Jyothibasu D., et al. // Trop Gastroenterol. – 2012. – Vol. 33 (1). – P. 51–54.
17. Mebius R. Structure and function of the spleen / R. Mebius, G. Kraal // Nature Review Imm. – 2005. – Vol. 8. – P. 606–616.
18. Olivera J. P. Splenomegale, hypersplenism and peripheric blood cytopaenias in patients with classical Anderson-Fabry disease / Olivera J.P., Valbuena C., Baldaia Modeira A., Fonseca E. // Virchows Arch. – 2008. – Vol. 453 (3). – P. 291–300.
19. Santra G. A cross-sectional study of the clinical profile and aetiological spectrum of pancytopenia in a tertiary care center / Santra G., Das B.K. // Singapore Med J. –2010. – Vol. 51 (10). – P. 806–812.
20. Sockrider C.S. Partial splenic embolization for hypersplenism before and after liver transplantation / Sockrider C.S., Boykin K.N., Green J., Marsala A., Mladenka M., McMillan R., Zibari G.B. // Clin Transplant. – 2002. – Vol. 16 (7). – P. 59–61.
21. Stepanova N.V. To the mechanism of serotonin inhibiting on erythropoietin biosynthesis / Stepanova N.V., Filimonov V.I. // European Journal of Physiology. – 1995. – V. 430, №4. – P. 175.
22. Yoshida M. Portal and splenic venous thrombosis after splenectomy in patients with hypersplenism / Yoshida M., Watanabe Y., Horiuchi A., Yamamoto Y., Sugishita H., Kawachi K. // Hepatogastroenterology. – 2009. – Vol. 56 (90). –P. 538–541.
23. Zhu K. Partial splenic embolization using polyvinyl alcohol particles for hypersplenism in cirrhosis: a prospective randomized study / Zhu K., Meng X., Li Z., Huang M., Guan S., Jiang Z., Shan H. // Eur J Radiol. – 2008. – Vol. 66 (1). –P. 100–106.
24. Деклараційний патент на корисну модель 6147, Україна, G01№33/48. Спосіб визначення серотоніну та мелатоніну в одній пробі біологічного матеріалу / Колесник Ю.М., Беленічев І.Ф., Ганчева О.В., Сухомлінова І.Є. (Україна). Заявлено 11.10.2004, опубліковано 15.04.2005; Бюл. №4.

**Сведения об авторах:**

Филимонов В.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. нормальной физиологии ЗГМУ.  
Степанова Н.В., к. мед. н., доцент каф. стоматологии ЗГМУ.  
Сухомлинова И.Е., к. мед. н., ст. преподаватель каф. нормальной физиологии ЗГМУ.  
Тихоновская М.А., к. мед. н., ст. преподаватель каф. нормальной физиологии ЗГМУ.  
Бессараб Г.И., к. мед. н., доцент каф. нормальной физиологии ЗГМУ.  
Путилин Д.А., ассистент каф. нормальной физиологии ЗГМУ.  
Пиртя Г.В., ст. лаборант каф. нормальной физиологии ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 11.06.2013 р.