

Міжнародний медико-філософський журнал

ІНТЕГРАТИВНА
АНТРОПОЛОГІЯ

INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY
International Medical and Philosophical Magazine



№ 1-2 (5-6)
2005



Міжнародний медико-філософський журнал
**ІНТЕГРАТИВНА
АНТРОПОЛОГІЯ**
INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY
International Medical and Philosophical Magazine

Засновник

Одеський державний медичний університет

Головний редактор

Академік АМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв
Ю. І. Бажора (*заст. гол. редактора*)
В. С. Бітенський
Л. С. Годлевський
Т. В. Дегтяренко
І. В. Єршова-Бабенко
Н. О. Каравацька (*відповідальний секретар*)
В. Й. Кресюн
О. О. Мардашко
В. К. Напханюк
В. М. Тоцький

Редакційна рада

Юрій Вороненко (*Україна*)
Микола Головенко (*Україна*)
Ігор Гук (*Австрія*)
Джуліано Ді Бернардо (*Італія*)
Казимир Імієлінські (*Польща*)
Віталій Кордюм (*Україна*)
Борис Любан-Плоцца (*Швейцарія*)
Спірос Маркетос (*Греція*)
Василь Пішак (*Україна*)
Джеймс Сміт (*США*)
Стефан Д. Трахтенберг (*США*)
Рольф Цинкернагель (*Швейцарія*)
Євген Чазов (*Росія*)

Зміст

Contents

Проблеми біоетики

Problems of Bioethics

В. М. Запорожан
Нооетика як новий напрямок
соціогуманітарної культури і філософії 3

V. N. Zaporozhan
Nooethics as New Direction of Social
and Humanitarian Culture and Philosophy

*Методологія
інтегративних процесів*

*Methodology
of Integrative Processes*

І. В. Єршова-Бабенко
Третє Читання ім. І. Пригожина 11

I. V. Yershova-Babenko
The Third Readings named after I. Prigozhin

Ю. Л. Курако, О. М. Стоянов
Значення оптико-вегетативної системи
для клінічної вегетології з позицій
анатоμο-функціональної антропології 13

Yu. L. Kurako, A. N. Stoyanov
Significance of the Optical-Vegetative System
for Clinical Vegetology in Point of View
of Anatomic-functional Anthropology

Л. Г. Розенфельд, Ф. Д. Євчев, М. М. Колотілов
Магніторезонансна ангиографія:
взаємовідношення регіонарних метастазів
раку гортані й артерій шиї 16

L. G. Rosenfeld, F. D. Yevchev, M. M. Kolotilov
Magnetic Resonance Angiography: Relations
of Regional Metastases of Tumor of the Larynx
and the Arteries of the Neck

О. А. Шандра, Л. С. Годлевський, А. В. Петелкакі
Патогенетичне обґрунтування терапії
експериментальної черепно-мозкової травми 18

A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, A. V. Petelkaki
Pathogenetic Basis for the Therapy
of Experimental Brain Trauma

Онто- і філогенез

Onto- and Phylogenesis

Н. А. Ульянова
Дослідження ефективності комплексного
консервативного лікування катаракти
при її експериментальному відтворенні 25

N. A. Ulyanova
Research of Efficacy of Complex
Conservative Treatment of Experimental
Cataract

Г. В. Кожухар
Вміст фактора 1 α , що індукується гіпоксією,
білка bcl-2 і сателітних індикаторів процесів
внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції
у плаценті жінок із затримкою
внутрішньоутробного розвитку плода 27

G. V. Kozhukhar
Hypoxia Inducible Factor 1 α , bcl-2 Protein
and Satellite Indicators of Intracellular
Signal Transduction Processes in Human
Placenta from Intrauterine Growth
Retarded Pregnancies

Ю. П. Харченко, Н. В. Домбровська,
О. І. Драгомирецька, О. А. Кулешова
Кількісна оцінка ефективності
метаболическої терапії в дітей
з перенесеним перинатальним гіпоксичним
ураженням центральної нервової системи 31

Yu. P. Kharchenko, N. V. Dombrovskaya,
Ye. I. Dragomiretskaya, Ye. A. Kuleshova
The Quantitative Evaluation
of Metabolic Therapy Efficiency
in Children with Perinatal
Central Nervous System Hypoxia

А. Г. Гулюк, Н. А. Борченко, О. А. Макаренко
Маркери остеогенезу в динаміці
періімплантиту в умовах експериментального
системного остеопорозу 35

A. G. Gulyuk, N. A. Borchenko, O. A. Makarenko
Osteogenesis Markers in Dynamics
of Periimplantitis on Experimental
Systemic Osteoporosis

*Генетичні аспекти
біології та медицини*

В. Є. Вансович, В. К. Напханюк
Розподіл фенотипів гаптоглобіну в пацієнтів
зі спайковою хворобою очеревини 41

*Патологічні стани
і сучасні технології*

В. В. Годован, В. Й. Кресюн
Вазодилаторна активність нових похідних
дифосфонатів германію з біолігандами 44

К. Ф. Шемонаєва, Г. Г. Відавська,
О. О. Кирилюк
Основні параметри екскреції координаційної
сполуки германію з нікотинамідом 48

Д. Б. Волошенко, О. А. Кащенко
Ефекти похідних дифосфонату германію
з нікотиновою кислотою, нікотинамідом
і магнієм на активне уникання у щурів 51

І. В. Рачок
Діагностика пієлонефриту і гломерулонефриту
методом лазерної кореляційної спектроскопії 54

*Соціальні та екологічні
аспекти існування людини*

Є. Є. Латисhev
Концептуальні підходи до реалізації сучасних
принципів нормування кадрових ресурсів
сімейної медицини в Україні 58

Людина і суспільство

Г. Ф. Кривда, Ю. В. Загоруйко, Р. Г. Кривда
Перепоховання праху
ясновельможного князя М. С. Воронцова
і його дружини княгині Є. К. Воронцової 64

*Genetic Aspects
of Biology and Medicine*

V. E. Vansovich, V. K. Napkhanyuk
Distributing of Haptoglobin Phenotypes
in Patients with Peritoneal Commissures

*Pathological States
and Modern Technologies*

V. V. Godovan, V. I. Kresyun
Vasodilating Activity of New Derivatives
of Diphosphonates with Bioligands

K. F. Shemonayeva, A. G. Vidavska,
O. O. Kyrlyuk
The Main Parametres of Excretion of a Coordination
Compound of Germanium with Nicotinamide

D. B. Voloshenkov, O. A. Kaschenko
Diphosphonate Germanium with Nicotinic Acid,
Nicotinamide and Magnesium Compounds Influence
on the Active Avoidance Behavior in Rats

I. V. Rachok
Diagnosis of Pyelonephritis and Glomerulonephritis
with Laser Correlation Spectroscopy

*Social and Ecological Aspects
of Human's Existence*

Ye. Ye. Latyshev
The Conceptual Approaches to Principles
of Setting of Personnel Resources of Family
Medicine in Ukraine

Person and Society

G. F. Krivda, Yu. V. Zagoruyko, R. G. Krivda
Reburial of Ashes of the Prince
M. S. Vorontsov and his
Wife Princess Ye. K. Vorontsova

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 4 від 15.12.2005 р.

До відома авторів!

Постановою Президії ВАК України № 2–05/5 від 08 червня 2005 р. журнал «Інтегративна антропологія» включено до переліку видань, в яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини.

© Інтегративна Антропологія, 2005

<p><i>Адреса редакції:</i> 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2</p> <p><i>Телефони:</i> (0482) 23-54-58 (0482) 23-29-63 (0482) 23-49-59</p>	<p>Редактор випуску В. М. Попов</p> <p>Літературні редактори і коректори Т. М. Ананьєва, А. А. Гречанова, Р. В. Мерешко, О. В. Титова, О. М. Фашевська</p> <p>Художній редактор О. А. Шамшуріна</p> <p>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет В. М. Попов, О. А. Шамшуріна, С. С. Ракул</p> <p>Поліграфічні роботи І. К. Каневський, Г. М. Гунько</p>
<p>Журнал зареєстровано у Державному комітеті інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 4802. Підписано до друку 26.01.2006. Формат 60x84/8. Папір письмовий. Обл.-вид. арк. 13,5. Тираж 300. Зам. 774. Видано і надруковано Одеським державним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001. Передплатні індекси: для підприємств та організацій — 08210, для індивідуальних передплатників — 08207</p>	

УДК 51:17:1

В. Н. Запорожан, акад. АМН України, д-р мед. наук, проф.

НООЭТИКА КАК НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ СОЦИОГУМАНИТАРНОЙ КУЛЬТУРЫ И ФИЛОСОФИИ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 51:17:1

В. М. Запорожан

НООЕТИКА ЯК НОВИЙ НАПРЯМОК СОЦІОГУМАНІТАРНОЇ КУЛЬТУРИ І ФІЛОСОФІЇ

Одесский державный медицинский университет, Одесса, Украина

У сучасному світі попередні біоетичні принципи, методи та теорії не є адекватними та ефективними. За нових умов взаємодія індивідуума або людства загалом з іншими об'єктами живої і неживої природи відбувається через модифіковану біосферу. Якщо діяльність людини не почне регулюватися новими етичними принципами, то наслідки її можуть набути глобального та катастрофічного характеру. Одним із контрольних механізмів Ноосфери покликана стати нооетика, яка має перетворитися на складову частину етики як розділу філософії та культури і забезпечити стабільне існування та розвиток Ноосфери.

Ключові слова: біоетика, нооетика, медична етика, глобальна екологічна криза.

UDC 51:17:1

V. N. Zaporozhan

NOOETHICS AS NEW DIRECTION OF SOCIAL AND HUMANITARIAN CULTURE AND PHILOSOPHY

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

There are former bioethical principles in modern reality, methods and theories that are not adequate and effective. In the conditions of the realized co-operating of individual or humanity with other objects of living and lifeless nature takes place through the modified biosphere. If activity of man does not begin to be regulated with new ethics principles, the consequences of it can have global and catastrophic character. The nooethics must become one of mechanisms of controls of Noosphere and a component part of ethics, as a section of philosophy and culture that will provide stable existence and development of Noosphere.

Key words: bioethics, nooethics, medical ethics, global ecological crisis.

В современном мире проблемы моральных аспектов научного познания философии государства и права, истории и религии, антропологии под воздействием непрерывного развития научно-технического прогресса и его последствий становятся объектом пристального внимания. Прогрессирующее чувство ответственности за будущее привело к философскому развитию этических процессов, одним из ведущих направлений которого, бесспорно, является биоэкологический [1; 2; 6].

Этические конструкции прошлого не сталкивались с условиями человеческой жизни в глобальном масштабе и опирались на представление о том, что статус человека определяется его природой и, в основном, есть устоявшимся. Определение блага человека — дело простое и самоочевидное, поэтому главное задание новой этики заключается в сокращении разрыва между прогностичностью и могуществом деятельности человека, установлении надежного

контроля над собственным могуществом [3; 5; 7]. Новые разновидности человеческой деятельности требуют соответствующей этики предвидения и ответственности. В целом же современная биоэтика интегрирует в единое целое элементы классической этики и новейшие тенденции, инициированные экологией, медицинской деонтологией и бурным развитием биотехнологий [4; 7]. Сложность биоэтического дискурса определяется необходимостью ее интеграции и развития в социогуманитарной культуре.

Формирование биоэтики следует рассматривать как логическое продолжение истории медицинской этики [4; 8; 19]. С другой стороны, биоэтика сама по себе не является заключительным этапом развития этической мысли применительно к медико-биологической теории и практике. Более того, имеются признаки перехода биоэтики на качественно иной уровень существования как науки. Для достижения это-

го уровня требуется проведение терминологических оценок на основе анализа исторических предпосылок, мировоззренческих основ и философских аспектов развития медицинской этики и биоэтики.

Мы считаем актуальной дискуссию о том, допустимо ли и целесообразно ли применять термины «биомедицинская этика» и «биоэтика» в качестве синонимов или взаимозаменяемых понятий. В реальной жизни это происходит часто и повсеместно. Если считать эти термины синонимами, то биоэтика и биомедицинская этика будут иметь двойственную и весьма неопределенную смысловую нагрузку. С одной стороны, биоэтика (и биомедицинская этика) должны тогда рассматриваться в однотипном значении этапа развития профессиональной медицинской этики, а с другой, согласно с основоположником данной научной дисциплины В. Поттером (1970), — биоэтика является «мостом», «связующим звеном» для органичного соединения таких принципиально разных феноменов, как биология и этика. По мнению В. Поттера, биоэтика — не только мост между различными дисциплинами, но и «мост в будущее», который необходим для соединения «медицинской этики и этики окружающей среды во всемирном масштабе, чтобы обеспечить выживание человека» [1; 4; 7; 21]. Таким образом, в определении предмета биоэтики заложена двусмысленность, которую следует преодолеть путем более точного использования терминологии.

С нашей точки зрения, нецелесообразно считать синонимами термины «биомедицинская этика» и «биоэтика». Использование термина «биомедицинская этика» уместно при анализе этических проблем, связанных с практической медициной. При этом практическую медицину следует понимать в широком смысле; этот термин должен включать профессиональную активность не только врачей, но и других специалистов, имеющих отношение к здравоохранению. Подходящим синонимом к термину «биомедицинская этика» считается термин «клиническая этика». Биомедицинская (или клиническая) этика в упомянутом значении рассматривается в качестве очередного этапа развития медицинской этики и основы для создания научно обоснованного баланса между новейшими медико-биологическими технологиями, с одной стороны, и правами человека, принципами гуманизма, общественного прогресса — с другой. В таком случае биоэтика может определяться в первоначальном значении «моста в будущее», этики жизни, которая рассматривает этические проблемы не только человека, но и всего живого, а также проблемы сохранения окружающей среды. Четкое разделение предметов биомедицинской этики и биоэтики перво-

начально не имело большого значения, и такая целесообразность определилась только в связи с расширением объекта этического анализа от человека до всего живого и экологии в целом [4; 7; 13; 20].

Возникновению биомедицинской этики как дисциплины предшествовало несколько этапов развития медицинской этики. В свою очередь, «биомедицинская этика» явилась основой для формирования глобальной биоэтики, которая в настоящее время трансформируется в новое качество: его мы предлагаем обозначить термином «нооэтика». Целесообразность введения нового термина определяется исторической преемственностью между медицинской этикой, биомедицинской этикой и глобальной биоэтикой.

Биомедицинской этике предшествовали три этапа развития медицинской этики:

I этап — формирование этики и основ медицинской этики;

II этап — становление корпоративной медицинской этики;

III этап — деонтологический.

Итак, I этап формирования этики и основ медицинской этики начался с возникновением первобытной морали и зарождением медицины в родовой общине, занявшейся производством продуктов земледелия и скотоводства. Содержание этого этапа отражено в трудах великих древнегреческих философов — Сократа, Платона, Аристотеля. Можно проследить путь ме-



Один из самых первых рукописных вариантов «Клятвы Гиппократа»

дицинской этики от древнего шаманизма, заповедей египетского целителя Имхотепа, кодекса царя Хаммурапи до этических трудов школы Гиппократов [25].

II этап — становление корпоративной медицинской этики — связан с появлением и распространением монотеистических религий: буддизма, иудаизма, христианства, ислама, а также с трудами Парацельса, Везалия, Гарвея, Мальчипия, Персифаля. В последующем этот этап характеризуется созданием медицинских факультетов в университетах и врачебных корпораций. Прямым следствием открытия медицинских факультетов стала самостоятельность и большая распространенность профессии врача, а также рост ее престижа. Врач становится также ученым и доктором в обновленном понимании этого слова. Выпускники медицинских факультетов дают «факультетское обещание», содержание которого приближалось к тексту «Клятвы Гиппократов». Создание врачебных корпораций привело к дальнейшей актуализации проблем медицинской этики, хотя корпоративная этика в первую очередь была направлена на защиту интересов врачебного сословия, а не больного человека.

III этап (деонтологический) условно датируется 1834 г. — временем публикации книги английского философа и правоведа И. Бентама (1748–1832) «Деонтология, или Наука о морали». Исключительную роль в развитии классических теорий деонтологии сыграли такие выдающиеся философы, как Д. Миль, Э. Кант, В. Росс. В процессе разработки и углубления деонтологических теорий с позиций различных философских систем обосновывались принципы

и постулаты достойного исполнения долга, моральные требования и нормативы. Интересно, что первоначально деонтология как раздел этической теории охватывала содержание самых разнообразных профессий и специальностей. Однако с течением времени она все в большей степени стала рассматривать этические проблемы применительно к медицине. Постепенно к концу XIX ст. врачебная этика стала чаще именоваться врачебной деонтологией. Именно в этой связи период интенсивного развития деонтологии, начиная с классических трудов И. Бентама, назван деонтологическим этапом развития медицинской этики.

Деонтология как учение о нравственном долге стала наукой практического применения принципов и норм врачебной этики в различных отраслях медицины, школой медицинского гуманизма и нравственного профессионализма [9; 11; 12]. Она борется против коммерциализации медицины, за соблюдение интересов больных и профессиональных прав медиков.

Врачи оказались в числе первых, кто поднял голос против производства, распространения и применения бактериологического, химического и ядерного оружия. В их числе — лауреат Нобелевской премии акад. Е. И. Чазов — Почетный доктор Одесского государственного медицинского университета.

Исключительное значение в анализе итогов деонтологического этапа развития медицинской этики и формировании философско-аналитической базы следующего этапа — биоэтического — принадлежит выдающейся личности, одному из величайших людей XX ст. А. Швейцеры (1875–1965) [4; 14; 18]. В его этике «благого-



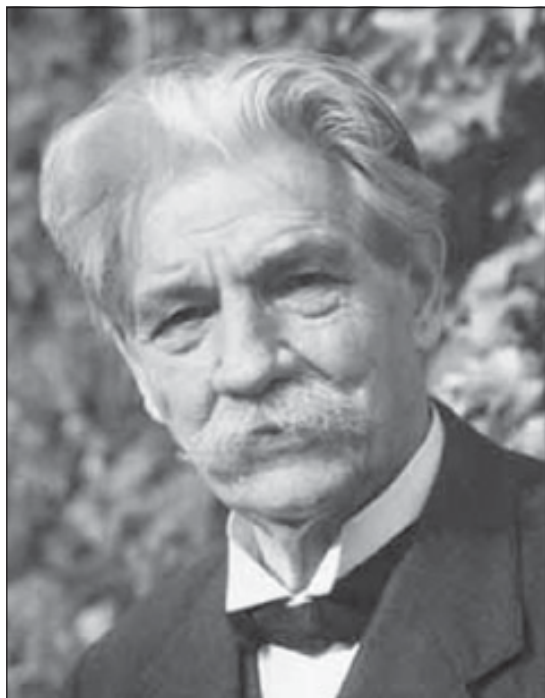
И. Бентам



Е. И. Чазов

вения перед жизнью» нет разделения на более ценную и менее ценную жизнь, на высшее и низшее. Считая каждую форму жизни священной и неприкосновенной, А. Швейцер критиковал антропоцентричность. Он расширил библейскую заповедь «не убий» за узкие пределы межчеловеческих отношений. Ученый имел полное право сказать: «Моим аргументом является моя жизнь». Человек разносторонних интересов, А. Швейцер был известен не только как талантливый врач, но и как мыслитель, гуманист, философ, теолог, священник, музыкант, музыковед, писатель, журналист, социальный работник и филантроп. Он был удостоен звания лауреата Нобелевской премии. Его вклад в развитие медицинской этики огромен и состоит в создании нового мышления, которое включает концепцию защиты окружающей среды. Новое мышление означало признание ответственности жителей нашей планеты за сохранение и продолжение жизни на Земле [17; 22; 24]. Согласно Швейцеру, выживание возможно, если изменение менталитета будет опережать темпы технического прогресса; сократится пропасть между бедными и богатыми; снизятся расходы на вооружение, а экономический прогресс не будет сопровождаться разрушением и деградацией окружающей среды. А. Швейцера можно по праву считать основоположником экологической науки. Он осознал проблему, которая возникла перед человечеством в середине XX ст.: экспоненциальный рост знания не сопровождается ростом мудрости, необходимой для управления этим знанием.

Этика А. Швейцера, которая характеризуется универсализмом и глобальностью, была на-



А. Швейцер

правлена на преодоление этого разрыва и поиск выхода из духовного кризиса XX в. Ученый видел причину идейного кризиса современности в противостоянии этики личности и этики общества. По А. Швейцеру, все разнообразие этических систем и мировоззрений можно свести к двум основным типам: этика самоотречения и этика совершенствования.

Этика самоотречения носит социально-утилитаристский характер и подразумевает, что каждый индивид должен жертвовать собой ради других и общества в целом. Другой тип этики заключается в самосовершенствовании нравственной личности, которая из-за различий в оценке понятия гуманности постоянно полемизирует с моралью общества и не может беспрекословно ей подчиняться. Согласно А. Швейцеру, на первом месте должна стоять этика нравственной личности, а этика общества может быть нравственной только через признание индивидуальных моральных ценностей. Мыслитель считал величайшим заблуждением утверждение, что этику нравственной личности и этику общества нельзя объединить в единой системе этических ценностей. Огромную работу по популяризации творческого наследия ученого проводит Международная медицинская академия им. А. Швейцера.

С 1970 г. берет свое начало IV этап развития медицинской этики — становление биомедицинской этики. Это время публикации основополагающих работ В. Поттера. Возникновение биомедицинской этики оказалось прямым следствием практического внедрения достижений научно-технической революции в условиях глубокого идеологического кризиса и нарастания груза глобальных экологических проблем. Огромные успехи медико-биологических наук породили множество сложных моральных проблем. Дело дошло до того, что человек пытается распространить свой контроль на эволюцию и претендует на то, чтобы не просто поддерживать собственную жизнь, но улучшать и изменять свою природу, опираясь на личное понимание. В подобной ситуации возникают обоснованные дискуссии об этической основе и моральном праве таких действий. Предметом интенсивного обсуждения и анализа стали этические проблемы клинических испытаний и экспериментов на животных, генной инженерии, трансплантации органов и тканей, новых репродуктивных технологий, эвтаназии [10; 15; 16; 17; 23].

Как современный этап развития медицинской этики биомедицинская этика направлена на проведение активного поиска путей гуманизации медицины и медико-биологической науки путем сопоставления возможностей медицины и биологии с правами человека. В. Поттеру принадлежит идея «построения моста» для со-

единения таких принципиально разных феноменов, как биология и этика. Естественные науки с начала их существования ориентировались на объективизм как идеал духовности, на изучение объективной реальности без субъективных переживаний и морально-этических оценок человека. Суть исторически сложившегося глубокого конфликта между натурализмом и гуманизмом состояла в тенденции описательной и экспериментальной науки к игнорированию информации и знаний, которые находятся вне пределов компетентности её способов исследования. По замыслу В. Поттера, биоэтика — не только связующее звено между различными дисциплинами, но и «мост в будущее», необходимый «для соединения медицинской этики и этики окружающей среды во всемирном масштабе, чтобы обеспечить выживание человека». Именно «глобальная биоэтика, основанная на интуиции и разуме (логике), подкрепленных эмпирическими знаниями всех отраслей науки, но особенно биологии», может и должна обеспечить «долгосрочное выживание человечества как вида в нормальной и устойчивой цивилизации». Этика, которая исторически была исключительно антропоцентрической областью знаний и изучала отношения «человек — человек», стала рассматривать также сферу живого (А. Швейцер), а затем понятие моральности распространилось и на природу в целом (В. Поттер).

Таким образом, целесообразно различать биомедицинскую этику как этап развития медицинской этики и биоэтику — как более обширную область знаний, которая ставит своей задачей защиту физической, психической и духовной целостности человека и его генома, спасение животного и растительного мира, окружающей среды. Она представляет собой комплекс мероприятий по систематическому анализу и координации действий человека в области медицины, биологии и экологии с точки зрения общепризнанных моральных ценностей и принципов.

В XX ст. человечество столкнулось с катастрофическими последствиями глобального экологического кризиса [26; 27]. Этот принципиально новый феномен поставил вопрос физического выживания, продолжения человеческого рода и развития всей цивилизации. Критическая фаза отношений и противоречий между обществом и природой обусловлена гигантским ростом потребления естественных ресурсов, изменением ландшафтов, созданием новой антропогенной среды и нарушением динамического равновесия в биосфере на различных уровнях ее организации. Стало очевидным, что решение проблемы глобального экологического кризиса связано с решением вопроса совмещения на этической основе целей экономического развития с поддержанием экологического равновесия и ресурсной устойчивости.

Глобальный экологический кризис имеет, прежде всего, философские и мировоззренческие аспекты в связи с необходимостью выработки концепции взаимодействия. Очень важны психосоциальные аспекты проблемы, которые находят отражение в необходимости психологической и социальной поддержки населения. Медицинские аспекты глобального экологического кризиса связаны с задачей профилактики и терапии экологической патологии и экологической нозологии. Глобальный экологический кризис поставил ряд вопросов, решение которых стало первоочередной задачей человечества в XXI ст.:

1. Являются ли реальными прогнозы катастрофического развития конфликта между человечеством и окружающей средой?

2. Способно ли человечество преодолеть глобальный экологический кризис?

3. Есть ли экологическая ситуация следствием человеческой недальновидности, алчности и глупости либо это результат естественной эволюции биосферы с позиций термодинамического закона возрастания энтропии, нарастания хаоса, упрощения системы «человечество — природа»?

Ответы на поставленные вопросы определяют стратегию выживания человечества в XXI ст.

Биоэтика в широком понимании этого слова стала ответом на отрицательные последствия внедрения новейших медико-биологических технологий и проявлений глобального экологического кризиса в условиях идеологической несостоятельности общества. С нашей точки зрения, в терминологический обиход уместно включить понятие «глобальная биоэтика» (т. е. биоэтика в широком понимании). Ее составляющими следует признать биомедицинскую этику и экоэтику, которые возникли в результате осознанного стремления человечества к выживанию благодаря сохранению биосферы на основе объединения современных достижений науки и практики с моралью и духовностью, а также защите естественных контрольных механизмов биосферы.

Ретроспективная оценка истории биоэтики свидетельствует о том, что в 70-е годы она концентрировала своё внимание на защите прав человека, в 80-е — была направлена на проблему улучшения качества жизни, а в 90-е — приобрела характер глобальной биоэтики. К сожалению, несмотря на осознание угрозы глобальной экологической катастрофы, активную работу учреждений биоэтики, правительств, парламентов, правительственных и неправительственных организаций, врачей, юристов, педагогов, экологов, церкви и широкой общественности, негативные тенденции деградации биосферы не удалось преодолеть во 2-й полови-

не XX ст., и человечество вступило в XXI в. с возрастающим грузом нерешенных проблем.

В настоящее время, на наш взгляд, медицинская этика начинает свой очередной — пятый этап исторического развития, который обусловлен уровнем достигнутых цивилизацией необратимых изменений баланса отношений «человек — природа». Философские и мировоззренческие основы этого этапа определяются концепцией академика В. И. Вернадского о Биосфере и её трансформации в результате жизнедеятельности человечества как мощной геологической силы в Ноосферу.

Этическая направленность учения В. И. Вернадского состоит в том, что он связывает возникновение Ноосферы с превращением человечества в единое целое как мощную геологическую силу. В его понимании мысль, разум рассматриваются как нравственный разум, который в состоянии воплотиться как в науке, так и в технике. По его выражению: «Истина, красота и добро едины в Ноосфере».

Первоначально предполагалось, что формирование ноосферы приведет к упорядочению природной и социальной деятельности, к возникновению более современных форм бытия. Этот процесс рассматривался В. И. Вернадским и его последователями как несомненное благо, которое несет человечеству решение наиболее сложных проблем. В некоторых аспектах ноосфера рассматривалась как полное устранение зла, состояние общего блага и гармонии.

Каково же истинное содержание процессов на планете, охваченной разумной человеческой деятельностью (именно так определяет ноосфе-



В. И. Вернадский

ру философский словарь)? Вполне очевидно, что становление ноосферы и возникновение кризиса, который угрожает существованию человечества, происходят одновременно. Ноосфера как реальность — это искусственная среда, которая оттесняет и душит ареал биологического бытия. Формирование искусственной среды открыло перед людьми небывалые возможности для роста материальной обеспеченности, комфорта и безопасности, подняло на новый уровень возможности интеллектуального познания и развития. В то же время оно ведет к загрязнению воды и атмосферы, опустошению почвы, общей деградации природной среды, глобальному экологическому кризису.

Последствия разрастания искусственной среды — явление противоречивое. Эта среда имеет способность к саморазвитию. У нее появляются черты, которые не вытекают из поставленных людьми задач. Изменяясь по своим внутренним законам, выходящим за установленные создателями границы, искусственная среда приобретает самостоятельность, отчуждается от человека, перестает быть ему подвластной.

Биосфера имеет присущие ей контрольные механизмы, которые призваны защитить Землю как небесное тело, всю биосферу и человечество.

В настоящее время жителям планеты Земля XXI ст. ясно, что человечество разрушило контрольные механизмы Биосферы. Переделывая природу и окружающую среду, человек разумом, последствиями интеллектуального труда изменил условия жизни на планете, создал свою Ноосферу, которая, в отличие от Биосферы, не имеет своих собственных контрольных механизмов. В этих условиях воздействие на живые существа осуществляется уже не только прямым образом (непосредственно), но и косвенным (опосредованно), т. е. через трансформированную биосферу. Это воздействие может быть осознанным, а чаще — неосознанным. Человек создал сложнейшую технику и испытывает новые формы зависимости: от компьютера, телевизионных передач, Интернета. Он создал виртуальную реальность, которая в состоянии влиять на поведение человека. Уже в настоящее время разработаны элементы искусственного разума, и исследования в этом направлении продолжаются. Компьютеры — вспомогательные средства — становятся равноправными участниками общения и в перспективе смогут принимать решения. Живое переходит за пределы жизни в виртуальную реальность. Культура заменяется системой рационалистичных конструкций. Духовность редуцируется до разума, ценности заменяются конкретными целями. Доминирует принцип полезности, либерализма и расчета. Отмечается переход человечества на

тупиковые пути развития, когда происходит процесс замены размножения клонированием, обучения — натаскиванием, а труда — автоматикой.

Не вызывает сомнения, что современное общество переживает ноосферный кризис, разрушительные последствия которого огромны, а исход непредсказуем. Кризис заключается в увеличении хаоса, упрощении системы «человечество — природа» и может характеризоваться как прямое следствие известного термодинамического закона возрастания энтропии. Ноосфера в конечном итоге смертна, как всё живое, а человек со своими политическими и социальными конструкциями, экономическими технологиями и психологическими характеристиками оказывается лишь инструментом для завершения цикла «рождение — развитие — старение — смерть» Ноосферы. В такой концепции этики ограничение отрицательных черт личности (недалновидности, эгоизма, алчности, глупости) и усиление духовности и человечности становится важнейшим способом преодоления ноосферного кризиса.

К сожалению, в новой реальности прежние биоэтические принципы, методы и теории не будут достаточно адекватными и эффективными. В условиях реализованной Ноосферы взаимодействия индивидуума или человечества в целом с объектами живой и неживой природы во всевозрастающей степени происходит не только прямым, но и непрямым образом, через модифицированную биосферу.

Если деятельность человека в Ноосфере не начнет регулироваться новыми этическими принципами, то последствия современного ноосферного кризиса могут иметь глобальный и катастрофический характер. Для сохранения всего живого, всей природы и экосистемы в целом эта новая этика должна стать *Нооэтикой*, т. е. правилами поведения в Ноосфере, которые бы максимально способствовали глобальным интересам всех составляющих Ноосферы; планеты Земля, человечества и трансформированной им биосферы. Нооэтика предназначена быть одним из многочисленных контрольных механизмов Ноосферы, которые должны обеспечить ее стабильное существование и развитие. Создание нооэтики может рассматриваться как стратегия развития этики и обеспечения выживания человечества на современном этапе его существования. Как высшая ступень развития биоэтики она должна органично войти в этику как раздел философии, стать ее неотъемлемой и очень важной частью. Нооэтика будет способствовать дальнейшему развитию медицины и медико-биологической науки, что позволяет обоснованно именовать современный этап развития медицинской этики *нооэтическим*.

Глобальная ответственность человечества за существование жизни на Земле (в Ноосфере, по В. И. Вернадскому), по-видимому, и составляет глубинное предназначение Человека, его жизни по моральным принципам добра, милосердия и сострадания в гармонии с самим собой и окружающим его миром.

Становление и развитие нооэтики может содействовать развитию медико-биологической науки и модифицировать деятельность человека с учетом приоритетов ноосферы, биосферы, а, в конце концов, и конкретного человека. Ориентация на полноту жизненного процесса, где органически соединяются понимание прошлого, настоящего и будущего, контакт с природой и социальным окружением — основные постулаты нооэтики, необходимые предпосылки сохранения и утверждения жизни на Земле.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антологія біоетики* / За ред. Ю. І. Кундієва. — Львів: БаК, 2003. — 592 с.
2. *Биомедицинская этика* / Под ред. В. И. Покровского. — М.: Медицина, 1997. — 224 с.
3. *Биоэтика: принципы, правила, проблемы* / Под ред. Б. Г. Юдина. — М., 1998. — 225 с.
4. *Запорожан В. М., Аряев М. Л.* Біоетика. — К.: Здоров'я, 2005. — 288 с.
5. *Запорожан В. М., Гоженко А. І.* Від біоетики до екоетики // Вісник НАН України. — 2005. — № 8. — С. 13-16.
6. *Запорожан В. М.* Від біоетики до нооетики // Там же. — № 12. — С. 22-28.
7. *Запорожан В. Н.* Биоэтика в XXI столетии: от глобальной биоэтики к нооэтике // Интеграт. антропология. — 2004. — № 2 (4). — С. 3-9.
8. *Кундієв Ю. Л.* Біоетика — веління часу // Антологія біоетики / За ред. Ю. І. Кундієва. — Львів: БаК, 2003. — С. 5-11.
9. *Любан-Плоцца Б., Запорожан В., Аряев Н.* Терапевтический союз врача и пациента. — К.: АДЕФ Украина, 2001. — 292 с.
10. *Стефанов А. В., Мальцев В. И.* Биоэтические проблемы клинических испытаний лекарственных средств // Антологія біоетики / За ред. Ю. І. Кундієва. — Львів: БаК, 2003. — С. 349-358.
11. *Тимченко Л. К., Попов В. В.* Защита прав пациентов. Этика клинических испытаний. — Харьков: Харьков. благотворит. фонд «Качественная клиническая практика», 2003. — 32 с.
12. *Франки В.* Доктор и душа. — СПб.: Ювента, 1997. — 245 с.
13. *Яровинский М. Я.* Лекции по курсу «Медицинская этика» (биоэтика): Учеб. пособие. — М.: Медицина, 2001. — Т. 1. — 208 с.
14. *Яровинский М. Я.* Лекции по курсу «Медицинская этика» (биоэтика): Учеб. пособие. — М.: Медицина, 2001. — Т. 2. — 256 с.
15. *Aristondo J. A.* Christian perspective on the use of animals for medical research and transplantation // *Ethics & Medicine*. — 1995. — Vol. 11, N 3. — P. 56-67.
16. *Baume P., O'Malley E.* Euthanasia: attitudes and practices of medical practitioners // *The Med. J. of Australia*. — 1994. — Vol. 161. — P. 142-161.

17. Bennet L. E., Edwards E. B., Hosenpud J. D. Transplantation with older donor hearts for presumed stable recipient: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation. United Network for Organ Sharing Thoracic Registry // *J. Heart Lung Transplant.* — 1998. — N 17. — P. 901-905.

18. *Bioethics for scientists* / Ed. by J. Bryant, L. Baggott la Velle, J. Searle. — John Willey @ Sons, LTD, 2002. — 360 p.

19. *Bioethics. An Anthology* / Ed. by H. Kuhze, P. Singer. — Oxford: Blackwell Publ. Ltd, 1999. — 600 p.

20. *Bioethics: an introduction to the history, methods and practice* / Ed. by N. S. Jecker, A. R. Jonsen, R. A. Pearlman. — London U K: Jones and Bartlett Publishers International, 1997. — 416 p.

21. *Biomedica / ethics* / Ed. by T. A. Mappes, D. Degrazia. — 5-th ed. — N. Y.; USA: Mc Graw Hill, 2001. — 707 p.

22. Brock L., Eidl M. D. The least a parent can do: prenatal genetic testing and the welcome to our children // *Ethics & Medicine.* — 1997. — Vol. 13, N 3. — P. 59-66.

23. Dyson A. The Ethics of IVF (London: Monbray) // *J. of the American Medical Assotiation.* — 1995. — N 66. — P. 4-9.

24. Harris J. Is there a coherent social conception of disability? // *J. of Medical Ethics.* — 2000. — Vol. 26. — P. 95-100.

25. Iglesias T. Hippocratic medicine and the teaching of medical ethics // *Ethics & Medicine.* — 1996. — Vol. 12, N 1. — P. 4-9.

26. Zaporozhan V. Nooethics and global bioethics // 2nd International Congress on the “European citizen’s quality of life E. C. Qua. L”. — 2005. — P. 84-85.

27. Zaporozhan V. Nooethics: as modern stage of development of bioethics // *Leadership medica.* — 2005. — N 1. — P. 17-21.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

Передплатні індекси:

— для підприємств
та організацій — 08210;

— для індивідуальних
передплатників — 08207

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

ТРЕТЬИ ЧТЕНИЯ им. И. ПРИГОЖИНА

Илья Пригожин — лауреат Нобелевской премии 1977 г. за работы в области химической термодинамики, в том числе исследование диссипативных систем/сред. Ученый возглавлял большую группу физиков в Брюссельском университете, был директором Сольвеевского института и Центра термодинамики и статистической физики при Техасском университете. В 1996 году создан Институт И. Пригожина в Москве. С 1964 года на русском языке опубликовано достаточно много работ как самого ученого, так и представителей его научной школы: «Введение в термодинамику» (1964); «Неравновесная статистическая механика» (1964); «Химическая термодинамика» (в соавт., 1966); «Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций» (в соавт., 1973); «Самоорганизация в неравновесных системах» (в соавт., 1979); «От существующего к возникающему» (1985); А. Баблюяц «Молекулы, динамика и жизнь» (1985) и др., а также публикации в журналах «Химия и жизнь», «Природа».

На основании наблюдений и компьютерного моделирования И. Пригожин выявил 6 типов относительно устойчивых структур, которые образуются в ходе эволюции синергетических систем. Интересно, что при различных условиях 6 типов выделенных структур способны самосохраняться и самовоспроизводиться в конкурентной борьбе за энергетические ресурсы.

Синергетические системы, в его понимании, — это системы с положительной обратной связью, развивающиеся в динамически изменяющейся среде. Эти системы характеризуются существованием конечного числа устойчивых, параллельно существующих и взаимодополняющих структур, каждая из которых максимально эффективна при определенных условиях существования среды.

При непрерывном изменении характеристик внешней среды ее структуры попеременно становятся оптимальными (то одна, то другая) и обеспечивают наилучшую адаптивность системы.

Такая система может иметь разные уровни организации:

- 1) отдельный живой организм (индивид);
- 2) сообщество индивидов (популяция);
- 3) подсистема организма.

Сущность положительной обратной связи заключается в том, что внешнее воздействие на систему способно усиливаться за счет ее внутренних энергетических ресурсов. Это означает, что, даже будучи первоначально в равновесии с внешней средой, такая система в результате любого, сколь угодно малого «толчка» выходит из равновесного состояния, в которое уже никогда не сможет вернуться.

Поэтому особенность функционирования систем с положительной обратной связью состоит в том, что критерии эффективности их работы (и, как следствие, адаптивности к внешним условиям и успеху в конкурентной борьбе) не постоянны. Они зависят, во-первых, от состояния системы (в частности, от степени ее неравновесности, например, стресса, болезни и т. д.); во-вторых, от нелинейности взаимодействия со средой; в-третьих, от свойств самой внешней среды. Кроме того, переход от одного критерия к другому происходит скачком, при конкретных значениях некоторых фиксированных параметров (очень продуктивная позиция, в том числе для терапии).

В сильно упрощенном виде суть теории изменений И. Пригожина сводится к следующему. Большинство систем во Вселенной открыты — они обмениваются энергией или веществом (добавим, и информацией) с окружающей средой. К числу открытых систем, без сомнения, принадлежат биологические и социальные системы. Это означает, что любая попытка понять их в рамках механистической модели заведомо обречена на провал.

Кроме того, открытый характер подавляющего большинства систем во Вселенной наводит на мысль о том, что реальность — отнюдь не арена, на которой господствуют порядок, стабильность и равновесие: главенствующую роль в окружающем мире играют **неустойчивость и неравновесность**.

В Пригожинской формулировке законов природы характерные (представляющие) ситуа-

ции принадлежат к классу неустойчивых хаотических систем, которые мы отождествили с существованием несводимых вероятностных представлений. По мнению ученого, смысл хаоса в том, что он позволяет по-новому сформулировать то, что нам надлежит узнать.

Пригожинские чтения 2003 г., инициатором которых была кафедра философии ОГМУ, стали возрождением научных традиций XX века в веке XXI. В нынешнем, 2005 году 10–12 сентября в санатории «Россия» (Одесса) прошли Третьи чтения им. И. Пригожина, проведенные совместно с Министерством здравоохранения Украины, Украинским синергетическим обществом и Одесским государственным медицинским университетом.

Глубокое осознание идей И. Пригожина привело инициатора этих научных чтений проф. И. В. Ершову-Бабенко к убеждению, что описанные им процессы и механизмы имеют место в информационных, психических процессах, в поведенческих реакциях и проявлениях людей. Разработанная ученым теория изменений, а также исследования С. Курдюмова и А. Леонтьева, представляющих Московскую научную школу, стали основой для развития одесской научной школы в исследовании психики человека. Здесь родились психосинергетика, новая теория психики и альфалогия, на основе которых разработаны новая концепция болезни, концептуальные модели культуры нелинейного мышления и высшего образования, психосинергетические стратегии человеческой деятельности, выразившие переход от многоаспектного к синтезированному трансдисциплинарному исследованию психики человека. Изучается также поведение человекомерных, психомерных сред как синергетических, психосинергетических объектов.

Информационная справка

Проблематика нелинейной культуры с позиций психосинергетики была сформулирована и развивалась на предыдущих Пригожинских чтениях (2003, 2004 гг.) и конференциях: «Психосинергетика — на границе философии, естествознания, медицины и гуманитарных наук» (1996, 1998, 2002, 2004 гг.). Выбор проблематики получил позитивную оценку постоянно действующего методологического семинара по синергетике в Российской академии государственной службы при Президенте Российской Федерации, неизменным участником которого с 1995 г., а также членом РФО является заведующая кафедрой философии ОГМУ.

Переход к методологии исследования данной проблематики широкого спектра с позиций нового знания, как отмечают участники наших чтений и конференций, позволяет обратиться к целому кругу других наук — биофизике, био-

химии, нейрофизиологии, нейробиологии и нейропсихологии, системологии, социологии, педагогике, медицине, синергетике и др., — так или иначе связанных с решением проблем психики человека, поведением неравновесных структур.

В этом году на Пригожинских чтениях прозвучали приветствия и доклады акад. В. Н. Запорожана — ректора ОГМУ, председателя оргкомитета; акад. С. Д. Максименко; проф. И. С. Добронравовой — председателя Украинского синергетического общества, сопредседателя оргкомитета; член-корр. В. Й. Кресюна; проф. И. В. Ершовой-Бабенко — председателя Одесского отделения Украинского синергетического общества и сопредседателя оргкомитета; акад. Ю. Л. Курако; доц. Р. Г. Баранцева (Санкт-Петербург, Россия) и других (основные доклады представителей как философии, так и медицины представлены в настоящем и последующем номерах «Интегративной антропологии»).

Проводимые кафедрой философии Одесского медуниверситета научные чтения и конференции позволяют, цитируя слова И. Пригожина, «рассматривать будущее как потенциальную возможность».

Проф. И. В. Ершова-Бабенко

УДК 616.839.31

Ю. Л. Курако, д-р мед. наук, проф.,
А. Н. Стоянов, канд. мед. наук, доц.

ЗНАЧЕНИЕ ОПТИКО-ВЕГЕТАТИВНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ВЕГЕТОЛОГИИ С ПОЗИЦИЙ АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АНТРОПОЛОГИИ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.839.31

Ю. Л. Курако, О. М. Стоянов

ЗНАЧЕННЯ ОПТИКО-ВЕГЕТАТИВНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ КЛІНІЧНОЇ ВЕГЕТОЛОГІЇ З ПОЗИЦІЙ АНАТОМО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АНТРОПОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Розглянуто біологічне значення оптико-вегетативної системи, анатомо-функціональну структуру та її важливість для оптимальної роботи організму. Аналізуються результати деяких клініко-експериментальних досліджень, присвячених дії світла на вегетативну нервову систему. Припускається можливість використання отриманої інформації в подальшому для адекватного коригування вегетативних дисфункцій у неврологічній і загальносоматичній практиці.

Ключові слова: вегетативна нервова система.

UDC 616.839.31

Yu. L. Kurako, A. N. Stoyanov

SIGNIFICANCE OF THE OPTICAL-VEGETATIVE SYSTEM FOR CLINICAL VEGETOLOGY IN POINT OF VIEW OF ANATOMIC-FUNCTIONAL ANTHROPOLOGY

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Biological meaning of the optical-vegetative system, anatomic-functional structure, its importance for optimization of the organism function are considered. Some experimental researches on the light influence on the vegetative nervous system are analysed.

It is assumed a possibility of using of the received information in correction of vegetative disassociation of nervous and general somatic practice.

Key words: the vegetative nervous system.

Главная функция нервной системы состоит в «отражении» того, что совершается на периферии, и в немедленной положительной или отрицательной реакции на это раздражение.

А. Д. Сперанский

В биосфере борьба за солнечную энергию стала важнейшим стимулом эволюционного процесса, а приспособление к ней — главный фактор естественного отбора. Фоторецепторный аппарат животных исторически видоизменялся в зависимости от экологических условий и особенностей развития нервной системы. Солнечный свет воздействует на светочувствительные рецепторы (кожные фоторецепторы), рассеянные далеко за пределами известного оптического анализатора, с достаточно подробно изученной рецепторной его частью, а также дорзальные глазки — светочувствительные нейроны надглоточного ганглия у беспозвоночных [17].

В настоящее время имеется большой клинико-экспериментальный материал о воздействии гелиофакторов на нейрогуморальную активность гипоталамуса и гипофиз; о биологическом значении излучения солнца для кинетичес-

кой (фототаксис), приспособительной (мимикрия, защитная окраска) и других реакций; о ряде активирующих влияний на организм (фотопериодизм, половой цикл, линька, яйценоскость) и т. п.

На основании накопленных знаний о многообразном воздействии солнечной энергии были обобщены основные положения жизнедеятельности организма с позиции оптико-вегетативной системы (ОВС) [6]. Г. И. Маркеловым было сформулировано понятие фотозенергетической системы, которая воспринимает из «внешнего мира» солнечную энергию преимущественно не для чисто «оптических» (зрительных) нужд, а для оптимального функционирования вегетативной нервной системы (ВНС), нейрогуморальной регуляции деятельности всего организма.

Оптико-вегетативная система (ОВС) — наиболее древний отдел ЦНС, обеспечивающий

прямую биологическую связь между гелиогенным излучением и основными биохимическими процессами трансформации солнечной энергии с учетом нейрогуморальной регуляции. Топография основных структур ОВС обеспечивает возможность «прямого» влияния на ЦНС и имеет самый короткий нервный путь, связывающий центральный нейрорегуляторный аппарат ВНС с окружающей средой.

Тем не менее, до настоящего времени существуют спорные вопросы, касающиеся структурной основы ОВС.

Помимо достаточно «стабильного» анатомического строения оптической части зрительного анализатора, у большинства животных и человека основную морфофункциональную нагрузку — в плане влияния света на ВНС — несет «задний гипоталамический корешок» [6; 8] (или хиазматический дорзальный корешок). Повидимому, он входит в понятие (по данным О. Г. Баклаваджяна, 1981) ретино-гипоталамического пути — единственного сенсорного афферентного пути, проводящего световые раздражения прямо в гипоталамус [1].

Возможность непосредственной передачи такого раздражения косвенно можно подтвердить наличием в корешке и оптическом ядре гипоталамуса безмякотных волокон. Они контактируют с расположенными вокруг зрительного углубления фоторецепторами периорбитальной области. Это наиболее «старые» связи и пути, область же зрительного углубления соответствует так называемому «теменному (париетальному) глазу». У низших животных эти структуры (как афферентная часть рефлекторной дуги) участвуют в процессах темновой адаптации, фотопериодизме, изменении цвета кожных покровов рыб, амфибий, рептилий (реакции исчезают после повреждения периферической оптической системы). У млекопитающих и человека выраженность этих изменений незначительна, так как в процессе эволюции она утратила свое защитно-приспособительное значение.

Другими словами, вышеперечисленные особенности функционирования ОВС прямого отношения к акту зрения не имеют, но обусловлены световым возбуждением, в том числе кожных фоторецепторов [6].

Однако тесные связи нервных структур, ответственных за проведение светового раздражения в ЦНС, во многом затрудняют изучение гистоморфологии проводников ОВС [10]. Возможно, это не тракты и корешки, а отдельные короткие нервные пучки, отходящие на всем протяжении зрительного тракта и супраоптического ядра гипоталамуса. Ряд исследователей категорически отрицают существование прямого ретино-гипоталамического пути [19], указывая на наличие ядер с «размытыми» гра-

ницами. До сих пор существуют противоречивые представления о распределении нейронов, реагирующих на световое раздражение, в различных ядрах переднего и заднего гипоталамуса.

В то же время возможность существования ОВС подтверждают гистоморфологические исследования, доказывающие развитие зрительного аппарата и гипоталамуса из каудально-вентральной части переднего мозга, наличие непосредственного контакта зрительного перекреста и зрительного тракта с передней частью гипоталамуса [5], филогенетическую «древность» этих образований. Известное строение ольфакто-гипоталамического пути, в некоторой мере утратившего свой защитный характер, но важного для центрального контроля репродуктивной функции млекопитающих, косвенно указывает на возможность существования анатомической основы ОВС. Изучение дегенерирующих нервных волокон после односторонней энуклеации глаза у кошек положительно решает вопрос о существовании прямых ретино-гипоталамических путей с локализацией конечных разветвлений в ядрах передней гипоталамической области. Помимо этого, описаны вторичные нервные связи от главного подкоркового центра зрительного анализатора — наружного коленчатого тела, осуществляемые посредством геникуло-гипоталамических путей, которые оканчиваются в тех же ядерных образованиях. Таким образом, ретино-гипоталамические и геникуло-гипоталамические проводники конвергируют на супраоптических и супрахиазматических ядрах [14].

Ауторадиографические данные также указывают на связь ганглиозных клеток сетчатки с ядрами гипоталамуса [18]. При световой стимуляции резко активируются нейроны супрахиазматического ядра [16]. Регистрируются ответы с коротким латентным периодом (в 3–5 раз), что указывает на прямую проекцию рецепторных структур в гипоталамус. На специфичность сенсорных свойств мономодальных нейронов указывает их реакция на свет или ее отсутствие при соматовисцеральных раздражениях.

Анатомическая организация некоторых нейронов и их ветвлений позволяет конвергировать афферентным сигналам различной модальности (зрительным, слуховым, вестибулярным, соматическим и др.) с интеграцией на одном нейроне. Все это дает возможность на небольшом участке (вследствие миниатюрности гипоталамуса) осуществлять регуляцию различных функций, причем ограниченным числом участвующих в ней нейронов [4; 5; 11].

В общем, все сенсорные системы, имеющие отношение к зрительному анализатору — важнейшему для организма, — направлены на быструю доставку информации в ЦНС; при этом

используются все возможности строения нервной системы. Так, в зрительном нерве сконцентрированы наиболее толстые нервные волокна (их количество больше всех задних корешков); протяженность пути от рецепторов к таламусу минимальна; импульсы мгновенно «оккупируют» его, блокируя афферентные сигналы от других сенсорных систем; поэтому это важнейшее сенсорное образование именуется зрительным бугром [3].

Существующие тесные связи гипоталамуса с таламусом, лобными, теменными и затылочными долями мозга, ретикулярной формацией, стволом мозга в целом, сегментарными вегетативными структурами [9; 13], а также двусторонние нейрогуморальные влияния с гипофизом позволяют ОВС с минимальными энергетическими затратами регулировать физиологические процессы организма, адаптировать его к изменяющимся условиям внешней среды, контролировать нейрогуморальный статус.

Известны экспериментальные исследования, касающиеся влияния света на деятельность сердца, состав крови, ускорение деструктивных процессов в организме животных при голодании [7], развитие половых желез и регенерацию крови у птиц, изменение водно-солевого и углеводного обмена у слепых, состояние нейросекреторных клеток гипоталамуса [10].

В клинко-экспериментальных работах учеников и последователей Г. И. Маркелова [6] подтверждается важное значение света для невроvegetативного функционирования организма. Различные световые режимы влияют на биохимические свойства крови, спинномозговой жидкости (О. Д. Гаске). Происходят заметные изменения в развитии и течении при моделировании таких инфекционных заболеваний, как сифилис, столбняк. Световое раздражение ускоряет динамику этих патологических процессов (М. М. Израэльсон). Описано десенсибилизирующее действие света при анафилактических реакциях; усиление устойчивости организма к повторному введению чужеродного белка (К. А. Елизарова); влияние света на развитие феноменов Артюса, Шварцмана (Г. И. Боевская) и содержание глюкозы крови в условиях аллергического воспаления (А. С. Рутгайзер).

Световой режим влияет на минеральный обмен, в том числе кальция, фосфора сыворотки крови (Ю. А. Петрович); воздействует на высшую нервную деятельность в условиях напряженного функционирования с применением сверхсильных раздражителей (методика пищевых условных рефлексов). Полученные результаты, по мнению Н. Е. Михневой, могут быть использованы в клинике, так как подбор светового режима в комплексе с другими терапевтическими мероприятиями может повысить эффективность лечения различных заболеваний.

Световое раздражение (или его отсутствие) влияет на реактивность нейромышечного аппарата (Н. Е. Михнева), тонус мускулатуры (И. А. Аршавский). М. А. Улыбышевой и Б. А. Бенисовичем зарегистрированы положительные изменения артериального давления при депривации света у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

На современном этапе изучены биохимические реакции крови в зависимости от продолжительности светового дня (Н. Р. Деряпа и др., 1985).

В последние десятилетия широко используются возможности низкоэнергетического лазерного излучения (НЭЛИ), также способного воздействовать на ОВС: НЭЛИ красного и инфракрасного диапазонов (наиболее «тропные» к ВНС) стимулирует эмбриональное и постэмбриональное развитие, активирует иммунную и кроветворную системы [15], повышает процент оплодотворенных яиц птиц, увеличивает среднюю продолжительность жизни имаго у дрозофил [12], изменяет фотопериодичность в половых циклах и органах крыс [13], улучшает адаптацию грызунов к холоду (G. Heldmaier et al., 1981), ускоряет ангиогенез [2].

Таким образом, в статье кратко описаны анатомо-функциональная структура ОВС, ее важность для оптимального функционирования организма, некоторые экспериментальные данные о влиянии света.

Вышеизложенное дает возможность неврологам, физиотерапевтам и другим специалистам ориентироваться в строении ОВС, что необходимо для клинического использования полученной информации и, в дальнейшем, адекватной корректировки вегетативных дисфункций в неврологической, общесоматической клинике, а также положительной адаптации пациентов к меняющимся условиям внешней среды, особенно в санаторно-курортных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ электрической реакции неокортекса, вызванной раздражением различных структур гипоталамуса / О. Г. Баклаваджян и др. // Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова. — 1976. — Т. 62. — С. 160-168.
2. Бриль Г. Е., Гаспарян Л. В. Излучение полупроводникового лазера стимулирует ангиогенез // Применение лазеров в биологии и медицине. — Одесса, 2004. — С. 72-74.
3. Винницький О. Р. Аналітична неврологія. — К.: Здоров'я, 1972. — 237 с.
4. Макаренко А. Ф., Динабург А. Д. Межуточный мозг и вегетативная нервная система. — К.: Наук. думка, 1971. — 223 с.
5. Макаренко А. Ф., Великая Р. Р., Ильин В. Н. К вопросу о гипоталамо-ретикулярном взаимоотношении в регуляции нейрональной активности зрительной коры головного мозга // Проблемы физиологии гипоталамуса. — Вып. 12. — К., 1984. — С. 27-35.
6. Маркелов Г. И. Эволюционная вегетология // Ученые записки ОНИПНИ. — Вып. 1. — Одесса, 1949. — С. 5-89.

7. Киричинский А. Р. Рефлекторная физиотерапия. — К.: Медгиз, 1959. — 257 с.

8. Крель М. Б., Федорова Е. А. Основные неврологические синдромы. — М.: Медицина, 1966. — 511 с.

9. Курилова М. Н. О ритмике физиологических изменений функционального состояния зрительного и кожно-температурного анализаторов человека // Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова. — 1975. — № 4. — С. 551-557.

10. Новохатский А. С., Пономарчук В. С. Заболевания глаз при патологии ВНС. — К.: Здоров'я, 1988. — 120 с.

11. Питык Н. И., Райцес В. С., Хананашвили М. М. Конвергенция и взаимодействие висцеральных, соматических и зрительных возбуждений на одиночных нейронах наружных колленчатых тел кошки // Физиол. журнал СССР им. И. М. Сеченова. — 1975. — № 4. — С. 527-532.

12. Самило С. М., Шахбазов В. Г. Влияние излучения гелий-неонового лазера на теплоустойчивость дрозофилы // Применение лазеров в биологии и медицине. — Одесса, 2004. — С. 111.

13. Тарасенко Н. Е. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на инкреторную функцию семенников // Там же. — С. 76-77.

14. Федорова К. П. Организация связей сетчатки и наружного колленчатого тела с гипоталамусом у кошки // Архив анат., гистол. и эмбриол. — 1977. — № 11. — С. 42-47.

15. Якименко И. Л. Механизм регуляторного действия красного лазерного света на организм птицы при облучении инкубационных яиц // Применение лазеров в биологии и медицине. — Одесса, 2004. — С. 118.

16. Bremer F. Photic responses of the basal preoptic area in the cat // Brain Res. — 1976. — Vol. 115. — P. 145-149.

17. Goodman J. The structure and function of the insect dorsal ocellus // Adv. Insect Physiol. — London; New York, 1970 — Vol. 7. — P. 97-195.

18. Cowan W. M. The efferent connection of the suprahypothalamic nucleus of the hypothalamus // J. Compar. Neurol. — 1975. — Vol. 110. — P. 1-12.

19. Szentagathai J., Flerko B., Mess B. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. — Будапешт: АН ВНР, 1965. — 353 с.

УДК 611.831-005-089+616.832-089+616.21-07

Л. Г. Розенфельд, акад. АМН України,

Ф. Д. Євчев, канд. мед. наук, М. М. Колотілов, канд. біол. наук

МАГНІТОРЕЗОНАНСНА АНГІОГРАФІЯ: ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ РЕГІОНАРНИХ МЕТАСТАЗІВ РАКУ ГОРТАНІ Й АРТЕРІЙ ШІЇ

*Інститут отоларингології ім. проф. А. І. Коломійченка АМН України,
Київ, Україна*

Міська клінічна лікарня № 11, Одеса, Україна

УДК 611.831-005-089+616.832-089+616.21-07

Л. Г. Розенфельд, Ф. Д. Евчев, Н. Н. Колотилов

МАГNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY: ВЗАИМООТНОШЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА ГОРТАНИ И АРТЕРИЙ ШЕИ

*Інститут отоларингології ім. проф. А. І. Коломійченка АМН України, Київ, Україна
Городская клиническая больница № 11, Одесса, Украина*

Проведено клінічне обстеження 93 хворих раком гортани, котрим виконано ангиографічне дослідження сонних артерій (СА). Виявлена патологічна деформація (ПД) СА. Авторами встановлено, що ПД СА залежить від локалізації і ступеня проростання метастатичної опухолі на шее. Ангиографічне дослідження у хворих з регіонарним метастазуванням показано перед оперативним втручанням.

Ключові слова: магніторезонансна ангиографія, патологічна деформація сонних артерій, регіонарні метастази рака гортани.

UDC 611.831-005-089+616.832-089+616.21-07

L. G. Rosenfeld, F. D. Yevchev, M. M. Kolotilov

MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY: RELATIONS OF REGIONAL METASTASES OF TUMOR OF THE LARYNX AND THE ARTERIES OF THE NECK

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

We investigated clinic examining of 93 patients with the tumor of the larynx. They were treated with angiographic study of carotid artery (CA). We found pathological deformation (PD) of CA. The authors state that PD of CA depends on localization and the level of invasion of the metastatic tumor of the neck. Angiographic study for patients with regional metastases is recommended before the operation.

Key words: magnetic resonance angiography, pathologic deformation of the carotid artery, regional metastases of tumor of the larynx and the arteries of the neck.

Відомо, що злоякісні пухлини здатні індукувати ангиогенез [4; 6]. Авторами цієї статті виявлено феномен більш високої частоти патологічних деформацій (ПД) сонних артерій (СА)

при раку гортані [1], можливо, певною мірою зумовленого аномально високими концентраціями фактора росту ендотелію судин, який продукує сама ракова пухлина [2; 3; 5].

Мета дослідження — визначення топографо-анатомічних взаємовідношень між метастазами раку гортані в регіонарні лімфатичні вузли й магістральними артеріями ший.

Матеріали та методи дослідження

На спіральному рентгенівському комп'ютерному томографі "Samotom Plus 4" та магніторезонансному томографі "Magnetom Vision Plus" (індукція 1,5 Т) у 93 хворих на рак гортані віком від 35 до 75 років виконано ангіографічні дослідження артерій ший. Розподіл пацієнтів за системою TNM показано в табл. 1.

Для візуалізації судин використаний час — пролітний (TOF) і фазово-контрастний (PC) режими МРА. Тривимірна реконструкція виконувалася за програмою MIP.

Дослідження проводилися відповідно до правил та принципів біоетики. Пацієнти були ознайомлені зі змістом діагностичних процедур і підписали «Інформативну згоду».

Визначалися ПД СА (рис. 1) і такі варіанти взаємовідношень метастазів й артерій: зміщення; звуження просвіту артерії на ділянці, що прилягає до метастатичної пухлини завдовжки від 1 до 2 см; проростання пухлиною стінок артерії; комбіновані варіанти (табл. 2).

При раку гортані вірогідно частіше ($P < 0,05$) спостерігаються ті чи інші варіанти патологічної деформації СА порівняно з практично здоровими особами. Регіонарне метастазування збільшує частоту ПД СА [1].

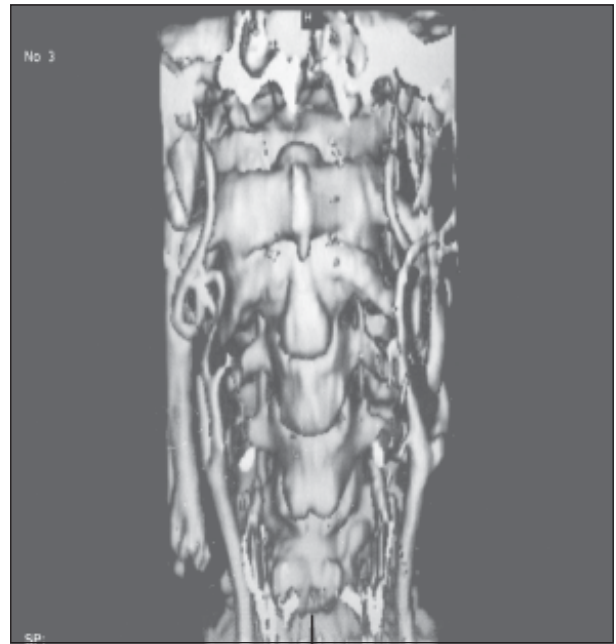


Рис. 1. С- та S-оглядова деформація сонної артерії

Результати дослідження та їх обговорення

У 41 пацієнта під час МРА й МРТ не визначено контактного впливу метастатичної пухлини на СА. Водночас ПД артерій спостерігалися у 28 (68,3 %) пацієнтів. У 52 досліджуваних виявили контактний вплив метастатичної пухлини на СА (рис. 2). При цьому в 34 (65,4 %) пацієнтів визначалася також патологічна деформація СА. Зміщення з локальним звуженням артерії, як правило, свідчило про проростання пухлиною адвентиційного шару стінки судини.

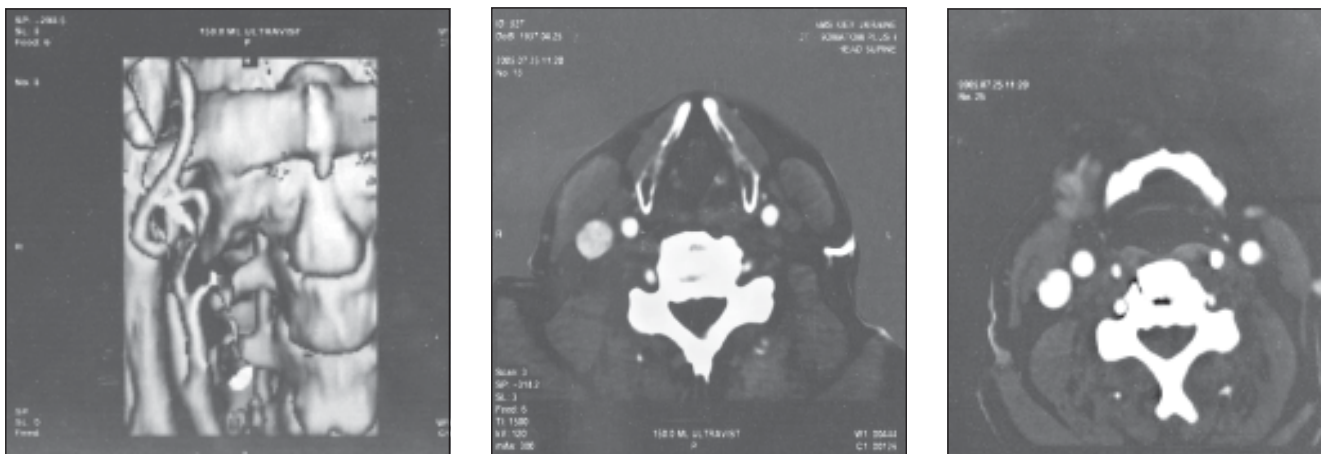
Кровопостачання метастатичної пухлини залежить від її локалізації. Аналіз діагностичних зображень показав, що при розташуванні пухлини в зашелепній ділянці воно здійснюється з гілок зовнішньої СА: зовнішньої й внутрішньої нижньощелепної, потиличної, висхідної глоткової. Локалізація метастатичної пухлини в надключичній ділянці: з гілок підключичної артерії (щитошийного стовбура). При розта-

Таблиця 1
Розподіл хворих за системою TNM

TNM	Кількість хворих	
	абс.	%
T3N1M0	37	39,8
T3N2M0	15	16,1
T4N1M0	27	29,0
T4N2M0	14	15,0
Усього	93	100,0

Таблиця 2
Зміни сонних артерій під впливом раку гортані й регіонарного метастазування

Вплив метастазу на артерії	Кількість хворих, абс. (%)	Кількість хворих, абс. (%)	Варіант патологічної деформації, абс. (%)					
			С-оглядова	S-оглядова	Кінкінг	Койлінг	Подвійний перегин	Комбінований
Відсутній	41 (44,1)	28 (68,3)	3 (10,7)	3 (10,7)	9 (32,1)	5 (17,9)	6 (21,4)	2 (7,1)
Наявний	52 (55,9)	34 (65,4)	1 (2,9)	1 (2,9)	10 (29,4)	10 (29,6)	9 (26,5)	1 (2,9)
Зміщення	18 (19,3)	14 (77,8)	1 (7,1)	1 (7,1)	5 (35,7)	5 (35,7)	3 (21,4)	0 (0)
Звуження	11 (11,8)	5 (45,4)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	0 (0)
Зміщення + звуження	8 (8,6)	6 (75)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0)
Зміщення + проростання	6 (6,4)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)
Звуження + проростання	5 (5,4)	4 (80)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	2 (50)	0 (0)
Зміщення + звуження + проростання	4 (4,3)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)



a

б

в

Рис. 2. Хворий К., 68 років. Подвійний перегин сонної артерії, зміщення, звуження артерії, проростання метастатичним вузлом (*a*). Рентгенівська комп'ютерна ангіографія (*б*). Тривимірна реконструкція (*в*)

шуванні в зоні сонного трикутника й на шії: з гілок зовнішньої СА й підключичної артерії.

Встановлення до операції меж поширення джерел кровопостачання, з'ясування взаємовідношень метастатичної пухлини з магістральними судинами шії має важливе значення при плануванні хірургічного втручання.

Висновки

Ангіографічне дослідження сонних артерій (за допомогою МРА) доцільно проводити перед плануванням операційного втручання у хворих на рак гортані з регіонарним метастазуванням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Евчев Ф. Д., Колотилов Н. Н. Рак гортані и патологические деформации сосудов шеи // ЖУНГБ. — 2004. — № 3. — С. 115-116.

2. Elevated levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera of cancer patients / Z. Y. Dirix, P. B. Vermeulen, A. Pawinski et al. // Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 76. — P. 238-243.

3. Homer J. J., Anyawu K., Ell S. R. Serum vascular endothelial growth factor in patients with head and neck squamous cell carcinoma // Clin. Otolaryngol. — 1999. — Vol. 24. — P. 426-430.

4. Qian C. N., Zhang C. O., Guo X. Elevation of serum vascular endothelial growth factor in male patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma // Cancer. — 2000. — Vol. 88. — P. 2555-2561.

5. Vascular endothelial cell growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis / D. Shweiki, A. Itin, D. Soffer et al. // Nature. — 1992. — Vol. 359. — P. 843-845.

6. Vacca A., Ribatti D., Ruco Z. Angiogenesis extent and macrophage density increase simultaneously with pathological progression in B-cell non-Hodgkin's lymphomas // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79. — P. 965-970.

УДК 612.826+612.8.-009

А. А. Шандра, д-р мед. наук, проф.,

Л. С. Годлевский, д-р мед. наук, проф., А. В. Петелкаки

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 612.826+612.8.-009

О. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. В. Петелкаки

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕРАПІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

В огляді проаналізовані дані літератури, що свідчать про важливе значення механізмів сполучення активності нейромедіаторних систем мозку — системи збуджувальних амінокислот і дофамінергічної системи — з імунологічними механізмами у формуванні порушення діяльності мозку, викликаного його травмою. Вказується на перспективність комплексного застосування дофаміноміметиків і препаратів, які знижують активність прозапальних цитокінів у посттравматичному періоді.

Ключові слова: травма головного мозку, дофамінергічна система, збуджувальні амінокислоти, прозапальні цитокіни, перекисне окиснення ліпідів.

Literature data have been analyzed by authors, which are in favor for the precipitance of trauma — released brain functions deterioration as a result of interrelationships of activity of both endogenous systems of excitatory amino acids and dopaminergic system, on the one side, with the immunological mechanisms, on the other side. The beneficial effects in posttraumatic period of combined usage of dopaminomimetics with pharmacocons, which are able to reduce the activity of endogenous proinflammatory cytokine system is stressed.

Key words: brain trauma, dopaminergic system, excitatory amino acids, proinflammatory cytokines, lipid peroxidation.

Введение

Патогенез черепно-мозговой травмы (ЧМТ) сегодня представляется весьма сложным, затрагивающим практически все основные функции головного мозга, — биоэлектrogenез, синтез и высвобождение нейротрансмиттеров, а также обмен макромолекулярных соединений. Причем в основе развития последствий ЧМТ лежит своеобразный воспалительный процесс, протекающий с участием как специфических медиаторов воспаления (интерлейкинов, простагландинов, биогенных аминов и др.), так и нейромедиаторов, обеспечивающих специфические функции головного мозга [1–4].

В последнее время установлено наличие взаимосвязи между системами контроля функции нейронов и иммунологической системой — как лимфоцитарным звеном, так и факторами гуморальной природы [5; 6]. Поэтому представляет интерес анализ существующих данных относительно возможного значения подобных патогенетических взаимоотношений как основы рационального подхода к терапии ЧМТ, а также патогенетически родственных нейропатологических синдромов, что и составило основную задачу данного обзора.

Роль нейромедиаторных и нейро модуляторных систем мозга в патогенезе ЧМТ

Известно, что ЧМТ сопровождается значительным высвобождением нейротрансмиттеров, например глутаминовой кислоты, и увеличением внутриклеточного содержания ионизированного кальция [7–10]. Следует подчеркнуть, что глутаминовая кислота — один из важнейших медиаторов, обеспечивающих патогенетические изменения при ЧМТ [11]. В исследовании [12] показано, что в условиях модели ЧМТ у крыс антагонисты рецепторов глутамата и антагонисты пуриновых рецепторов — АМРА УМ872 оказывают нейропротекторный эффект в отношении двигательных нарушений, объема повреждения ткани мозга. Кроме того, авторы исследовали показатели отека ткани и функциональное состояние ГЭБ и установили, что введение УМ872 (20 мг/(кг·ч), 20 мг/3 мл)

сопровождалось существенным снижением выраженности отека, особенно в зоне нанесения гидродинамического удара. В этих условиях в зоне травмы также выявлялось низкое содержание иммуноглобулинов.

Под влиянием глутаминовой кислоты происходит изменение экспрессии генов [7]. Многие из активирующихся генов и продуцируемых ими молекул протеиновой природы могут иметь значение при модификации механизмов памяти. Поэтому, как справедливо полагают авторы, в механизмах последствий травмы мозга существенную роль могут играть нарушения нейрофизиологических функций со стороны гиппокампа наряду с нарушениями обмена — синтеза и высвобождения протеинов отдельными его нейронами. В этой связи важно отметить, что в гранулярных клетках гиппокампа отмечается увеличенная экспрессия продинорфина, что происходит в результате увеличения внутриклеточного накопления ионизированного кальция [7]. Продинорфиновый белок в результате протеолиза дает начало множеству динорфиновых пептидов, которые, в свою очередь, могут модулировать высвобождение нейротрансмиттеров посредством активирования пресинаптических каппа-опиоидных рецепторов [2]. Таким образом, авторы указывают на существенную роль следующих факторов в патогенезе ЧМТ:

1) ЧМТ вызывает преходящее увеличение мРНК продинорфина в гиппокампе;

2) динорфиновая иммунореактивность увеличивается на протяжении 24 ч с момента нанесения ЧМТ;

3) внутричерепральная инфузия антагониста каппа-опиатных рецепторов биналторфимина изменяет поведение животных в тестах пространственного обучения.

Таким образом, активация системы динорфина может играть положительную роль в патогенезе посттравматических нарушений. Динорфин — это нейропептид, который в высоких концентрациях представлен в дорзальных рогах спинного мозга, где участвует в контроле болевого чувства. Однако его роль в патогенезе травмы спинного мозга остается неясной. Показано, что введение динорфина крысам во

внутриклеточное спинальное пространство сопровождается ишемией, повреждением клеток и нарушениями двигательной функции. Введение аналогичным путем антител к динорфину после травмы улучшает показатели восстановления двигательной функции, редуцирует отек и нарушения со стороны клеток. В исследовании [13] сообщается, что в условиях применения антител к динорфину (1:200) в посттравматическом периоде улучшились показатели спинальных вызванных потенциалов. При этом существенно редуцировалась проницаемость микрососудов, задерживалось развитие отека, а также уменьшались признаки выраженности повреждения клеток.

Существующая взаимосвязь между эндогенной системой возбуждающих аминокислот и опиатной системой мозга, включающей и динорфин, позволяет полагать, что их взаимодействие имеет существенное значение в патогенезе ЧМТ. Причем каждая из указанных систем играет важную роль в формировании иммунного ответа [2; 14; 15]. Установлено, что реализация эффектов бактериального липополисахарида осуществляется с участием рецепторов глутаминовой кислоты [12], в то время как депрессия клеточного и гуморального компартментов иммунной системы обеспечивается, в основном, активированием опиатергических механизмов [2; 16; 17].

Иммунологические нарушения при ЧМТ

Роль иммунологических механизмов в патогенезе травмы головного мозга подтверждается авторами работы [18], которые обнаружили увеличенную иммунореактивность в отношении компонентов комплемента C1q, C3b и C3d, а также со стороны комплекса C5b-9, агрессивного по отношению к мембранам. Указанные изменения отмечались в области, близкой к зоне контузии. Применяя метод *in situ* гибридизации, авторы показали, что мРНК C3-компонента была экспрессирована в зоне контузии ткани мозга, что указывает на местную продукцию данного соединения. Кроме того, в этой зоне отмечалось увеличение уровня кластерина, регулирующего активность эндогенного комплемента. Исследователи полагают, что неидентифицированные вещества — это продукты остатков нейронов или миелина при их расщеплении — образуют C5b-9. Активированный комплемент в свою очередь может стимулировать аккумуляцию воспалительных клеток и формирование отека мозга, а также мембранодестабилизирующий эффект за счет появления мембраноагрессивных факторов, что обеспечивает вторичный повреждающий эффект.

С другой стороны, циклоспорин А, обладающий способностью угнетать иммунологичес-

кую реактивность, представляет собой многообещающее средство лечения пациентов с травмой головного мозга [19]. Учитывая иммуноотропный характер эффектов препарата, можно полагать, что под его влиянием происходит угнетение синтеза, в том числе иммуноглобулинов и цитокинов, обеспечивающих ранние стадии развертывания воспалительного процесса. Так, в исследованиях авторов было установлено, что внутривенное применение циклоспорина А в дозе 10 мг/кг обеспечивало диффузную нейропротекцию в отношении повреждения аксонов, связанного с накоплением амилويدного белка в ткани мозга.

Представляют интерес данные, полученные при исследовании уровня отдельных интерлейкинов в ткани мозга у животных, перенесших травму мозга [20; 21]. Авторы установили, что травма коры головного мозга у интактных мышей, индуцируемая ее замораживанием, сопровождается реактивным астроглиозом и вовлечением макрофагов, начиная с первого посттравматического дня и с максимумом развития данных нарушений на 3–10-е сутки, в то время как к 20-м суткам отмечалось начало формирования глиального шва при минимуме указанных реактивных нарушений. У мышей с выпадением гена, кодирующего ИЛ-6, аналогичное замораживание ткани коры мозга, реактивный астроглиоз и вовлечение макрофагов выявлялись значительно реже в течение всего периода наблюдения. Экспрессия антиоксидантного и антиапоптотического фактора металлотионеина I+II (MT-I+II) существенно увеличивалась под влиянием замораживания коры мозга, но данный эффект не выявлялся или был значительно редуцирован у мышей с дефицитом ИЛ-6. В противоположность данным нарушениям экспрессия Cu/Zn-зависимой супероксиддисмутазы (Cu/Zn-СОД), Mn-СОД и каталазы не изменялась у мышей с дефицитом ИЛ-6. У животных с генетическими нарушениями стресс-вызванные нарушения были более выраженными в сравнении с интактными мышами: отмечалось существенное возрастание концентрации малонового диальдегида (МДА) и нитротирозина, а также более высокая активность индуцибельной NO-синтазы. Количество апоптотически измененных нейронов также было более высоким у мышей с дефицитом ИЛ-6. Авторы полагают, что отмеченные нарушения в нервной ткани у мышей с дефицитом ИЛ-6, возможно, обусловлены снижением экспрессии MT-I+II.

Несмотря на многочисленные данные о патогенетической роли воспалительного процесса в исходе ЧМТ, в последнее время начинает утверждаться точка зрения о том, что некоторые связанные с этим механизмы могут иметь положительное значение [22]. Авторы исследовали влияние внутрижелудочкового применения

моноклональных антител против ИЛ-6 и ФНО-альфа на исход экспериментальной травмы головного мозга, индуцируемой у крыс с помощью гидродинамического удара. В течение первой посттравматической недели не было обнаружено эффекта в отношении когнитивных нарушений, вызванных ЧМТ, неврологических двигательных расстройств, а также таких проявлений, как отек мозга.

Таким образом, активирование провоспалительного звена системы цитокинов представляет собой важный патогенетический механизм развития пост-ЧМТ нарушений [11; 23; 24].

Система оксида азота и ПОЛ в патогенезе ЧМТ

Следует подчеркнуть, что в патогенезе ЧМТ первичную роль играет экспрессия цитокинов, которые могут индуцировать активность индуцибельной синтазы оксида азота [4; 25; 26].

Оксид азота — один из универсальных медиаторов биологических эффектов в мозге, и его продукция возрастает в условиях воспроизведения ЧМТ [25]. Авторы отмечают, что все три изоформы фермента: индуцибельная, эндотелиальная и нейрональная формы синтазы оксида азота — увеличивают свою активность в посттравматическом периоде. При этом экспрессия индуцибельной формы синтазы была максимальной в течение 6 ч с момента перенесенной ЧМТ пациентами, с пиком в период между 8 и 23 ч. Экспрессия индуцибельной формы синтазы отмечалась в нейронах, макрофагах, нейтрофилах, астроцитах и олигодендроцитах. В различные периоды времени посттравматического периода источниками данного фермента выступали различные клеточные компартменты. Важным был факт отсутствия различия в экспрессии эндотелиальной и нейрональной форм.

Через 2 дня с момента травмы головного мозга в ткани мозга пациентов, погибших от ЧМТ, обнаруживалась активность индуцибельной NO-синтазы [26]. Активность фермента преобладала в нейтрофилах и микроглии / макрофагах зон, окружавших очаги некроза в коре головного мозга, а также в глубоких отделах коры и зубчатой извилине гиппокампа, соседствующей с участком геморрагии. Кроме того, активность выявлялась также в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов артерий малого калибра и артериолах, окружавших участок некроза. Подобная картина не обнаруживалась через 8 сут с момента ЧМТ. Полученные результаты показали, что индуцибельная NO-синтаза играет ключевую роль в цереброваскулярной патологии и вторичном повреждении ткани мозга. При этом интенсивная продукция оксида азота может иметь существен-

ное значение во вторичной гибели нейронов в посттравматическом периоде.

Исследования экспериментальной травмы мозга также свидетельствуют о двойственной патогенетической роли индуцибельной синтазы оксида азота [4]. Вскоре после действия травматического агента активность данного фермента, сопровождающаяся накоплением пероксинитритов, может рассматриваться в качестве патогенного фактора, а применение ингибиторов индуцибельной синтазы NO — фармакопротективного. Авторы исследовали посттравматические изменения у мышей с генетическим дефектом выпадения индуцибельной синтазы оксида азота. Исследования носили комплексный характер, применялись методы электронного парамагнитного резонанса, спектроскопии со спиновыми метками. Уровень аскорбиновой кислоты определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Кроме того, применяли методику двойного окрашивания макрофагов и визуализации миелопероксидазы в срезах мозга с помощью нитросинего тетразолия. Было выявлено, что парамагнитный электронно-резонансный сигнал в присутствии спиновых меток, свидетельствующих о накоплении нитритов, был в два раза более интенсивным у мышей дикой линии без генетического дефекта выработки индуцибельной синтазы NO в сравнении с таковой у мышей с генетическим дефектом. Данный эффект отмечался через 72 ч с момента нанесения черепно-мозговой травмы.

Е. D. Hall и соавторы [27] установили, что пик нейродегенерации у мышей линии CF-1, у которых воспроизводили травму головного мозга средней степени тяжести, приходился на период с 72 до 120 ч с момента ЧМТ. В этот же период концентрация продуктов действия пероксинитрита была максимальной. Зона присутствия 4-гидроксинонэнала была гораздо шире, чем у 3-нитротирозина.

Следует также отметить, что дезоксигемоглобин, карбоксигемоглобин и оксигемоглобин легко взаимодействуют с NO с образованием устойчивых комплексов или превращением NO в нитрат. Гемоглобин можно рассматривать как важный фактор модуляции уровня оксида азота в организме, а HbNO оказывается одним из промежуточных соединений между синтезом и местом приложения действия NO и влияет на его эффекты в норме и патологии [17; 28; 29]. Поэтому в патогенезе ишемического травматического повреждения ткани мозга существенными могут быть компоненты, связанные с гемической гипоксией.

С этой точки зрения, важными представляются данные о положительном терапевтическом действии ацетилцистеина при ЧМТ, который также является весьма эффективным и при гемической гипоксии [30]. Патогенез ЧМТ свя-

зан с развитием выраженного ПОЛ [23; 31–34]. Активность гемоксигеназы-1 индуцируется в глиальных клетках под влиянием ЧМТ, что является одним из показателей стресса. Причем авторы показали, что активация данного фермента является максимальной через 6 ч с момента травмы и удерживается на высоком уровне на протяжении 24 ч. Применение N-ацетилцистеина эффективно блокировало активацию указанного фермента и оказывало положительное терапевтическое действие в отношении исхода ЧМТ у животных.

Оксид азота принимает активное участие в возникновении и прекращении судорожных реакций. Так, в частности, в исследованиях К. С. Раевского и соавторов [17] на высоте судорожного припадка, вызванного максимальным электрошоком (тоническая фаза судорог), введением коразола или тиосемикарбазида (ТСК), содержание NO в коре мозга крыс в 3–5 раз превышало контрольную величину. В среднем количество NO в коре мозга, образующееся за 30 мин, на модели максимального электрошока составило (5 ± 1) нмоль/г против ($1,5 \pm 0,5$) нмоль/г в коре мозга контрольных животных. При клонико-тонических судорогах, вызванных коразолом (120 мг/кг), содержание NO в коре мозга крыс возрастало в 5 раз по сравнению с контролем. Содержание NO при судорогах, вызванных ТСК, также значительно превышало контрольные значения и составило ($6,0 \pm 1,0$) нмоль/г.

В работе [32] изучали экспрессию циклооксигеназы-2, простагландина E (ПГЕ) и ПГЕ синтазы на моделях травмы головного мозга у крыс. Авторы установили, что в условиях моделирования травмы с помощью гидродинамического удара мозга отмечалась билатеральная индукция мРНК циклооксигеназы-2 в зубчатой извилине и в коре головного мозга, в то время как контролируемая контузия мозга с помощью падающего груза индуцировала мРНК циклооксигеназы-2 на стороне удара в зубчатой извилине. Индукция активности фермента регистрировалась на протяжении 24 ч с момента травмы. При этом активность циклооксигеназы-2 отмечалась в этих зонах и в ипсилатеральных отделах неокортекса на протяжении 72 ч с момента механической травмы. Данный энзим задействован в синтезе ПГ-2, ПГЕ2 и ПГЕ2-альфа посредством как энзиматических, так и неэнзиматических механизмов. В условиях гибридизации *in situ* было установлено, что мРНК ПГ-синтазы и микросомальной ПГЕ-синтазы наличествуют в хориоидальном сосудистом сплетении. Микросомальная ПГЕ-синтаза индуцировалась билатерально после гидродинамического удара и ипсилатерально — после механического воздействия.

Таким образом, генерирование свободных радикалов представляет собой один из наиболее важных механизмов последующих нарушений в ткани головного мозга при его травме [35]. Мишенью нейротоксических эффектов продуктов ПОЛ в нервной ткани является дофаминергическая система мозга [3; 10; 28]. Снижение активности данной системы, отмечающееся в процессе старения, связано с накоплением в результате стрессорных реакций токсических катехолэстрогенов и последующими нейродегенеративными изменениями дофаминергических нейронов [7; 17]. Подобная нейродегенерация обуславливает снижение двигательной активности, повышение мышечного тонуса, угнетение активности репродуктивной системы и другие признаки старения [33, 34].

Эффекты модуляции дофаминергической системы на вызванные ЧМТ нарушения деятельности мозга

В работе [35] изучены нейропротекторные эффекты бромкриптина — агониста дофаминовых рецепторов второго типа, который обладает выраженными антиоксидантными свойствами, влияет на когнитивную функцию, гистопатологические характеристики и перекисное окисление липидов на модели нейротравмы у грызунов. Бромкриптин (5,0 мг/кг) вводили внутрибрюшинно за 15 мин до моделирования травмы головного мозга. Авторы показали, что у животных, которым бромкриптин вводили в пост-ЧМТ периоде, сохранялась значительно более высокая способность локализовать платформу в плавательном тесте Морриса. При этом также в большей степени сохранялись нейроны поля СА3 гиппокампа. В результате травмы головного мозга во всех исследованных регионах мозга отмечалось увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА), в то время как на фоне применения бромкриптина подобные изменения отсутствовали: существенно меньшими были концентрации МДА в стриатуме ($(4,22 \pm 0,52)$ против $(5,60 \pm 0,44)$ нмоль/мг ткани) и черном веществе — $(4,18 \pm 0,35)$ против $(7,76 \pm 2,05)$. В то же время во фронтальной коре различия были недостоверны. Применение галоперидола — антагониста D-2 рецепторов (0,3 мг/кг) — усиливало вызванные ЧМТ нарушения когнитивных функций, определяемых в плавательном тесте Морриса [36].

На моделях экспериментальных травм головного мозга, индуцированных гипобарической гипоксией, установлено, что применение дофаминомиметиков — ропинерола и дигидроергокриптина, которые вводили подкожно в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг ежедневно в течение 7 дней крысам-самцам, блокирует у животных эф-

фект амнезии в тесте активного и пассивного избегания [37]. Кроме того, указанные препараты были эффективны в восстановлении двигательных и поведенческих реакций у крыс, перенесших травму мозга, индуцированную обратимой окклюзией сонных и позвоночных артерий. Авторы отметили, что на модели каинат-провоцированного эпилептогенеза дофаминомиметики не оказывали влияния на параметры судорожной активности, но уменьшали летальность животных. Показатель глутатион-редокс-потенциала (отношение восстановленного к окисленному глутатиону) снижался в условиях травмы в структурах фронтальной коры, стриатума и гиппокампа, что происходило параллельно уменьшению содержания глутатиона в структурах мозга. Дофаминомиметики увеличивали редокс-потенциал во всех структурах мозга.

Существует достаточно экспериментальных и клинических сведений, показывающих эффективность применения дофаминомиметиков для восстановления функций мозга в посттравматическом периоде [38; 39]. Необходимо также подчеркнуть, что блокирование дофаминергической медиации сопровождается снижением выраженности иммунного ответа на действие антигенных раздражителей [40].

Таким образом, в значительной степени патогенез ЧМТ связан с изменением активности дофаминергической системы мозга, ее вовлечением в механизмы контроля нейрональных функций и иммунологической реактивности. Учитывая, что реализация взаимодействия может происходить при участии механизмов оксидантного стресса, представляет существенный интерес комплексная характеристика посттравматического периода с точки зрения состояния иммунологической реактивности, функциональной активности дофаминергической системы мозга и антиоксидантной системы мозга.

Заключение

Таким образом, приведенные данные показывают, что проблема коррекции посттравматических изменений в головном мозгу за счет модуляции активности его эндогенных систем, в том числе имеющих отношение к состоянию иммунологической реактивности организма, является весьма актуальной. Имеющиеся подходы к данной проблеме основаны в подавляющем числе случаев на изучении патогенетического значения эндогенной системы возбуждающих аминокислот, а также участия эндогенной опиатной системы и не затрагивают непосредственно механизмов, лежащих в основе центральных эффектов медиаторов иммунной системы.

Одним из важных выводов является то, что установленное значение блокирования дофами-

новых рецепторов в предотвращении усиления ПОЛ при ЧМТ указывает на перспективность исследований эффективности применения препаратов, модулирующих активность данной системы, с целью экспериментального купирования нарушений поведения, иммунологической реактивности, характерных для посттравматического периода.

С другой стороны, накопилось достаточное число экспериментальных и клинических сведений, показывающих, что принципиальные характеристики посттравматического периода — усиление ПОЛ, апоптоза и нейродегенеративных процессов — имеют в своей основе иммуногенное происхождение. С этих позиций, следует указать на бесспорные факты снижения тяжести поражения ткани мозга за счет неспецифического угнетения синтеза белка (циклоспорин А, циклофосфан, винкристин и другие цитостатики), которые, по всей видимости, затрагивают и механизмы синтеза, накопления и высвобождения гуморальных и клеточных факторов местного и общего иммунитета. Этот момент имеет безусловное перспективное значение для разработки новых подходов к коррекции раннего периода ЧМТ.

Поэтому изучение патогенеза посттравматического периода, индуцированного ЧМТ у экспериментальных животных, с позиций роли факторов, определяющих иммунную реактивность организма, позволит разработать новые подходы к более эффективной комплексной коррекции соответствующих нарушений, что может иметь значение также и для экспериментального лечения группы нейродегенеративных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Болдырев А. А.* Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге // *Нейрохимия*. — 1995. — Т. 12, вып. 3. — С. 313-317.
2. *Громов Л. А.* Нейропептиды. — К.: Здоров'я, 1992. — 243 с.
3. *Гуляева Н. В., Ерин А. Н.* Роль свободнорадикальных процессов в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера) // *Нейрохимия*. — 1995. — Т. 12, вып. 2. — С. 315.
4. *Enhanced oxidative stress in iNOS-deficient mice after traumatic brain injury: support for a neuroprotective role of iNOS / Н. Bayir, V. E. Kagan, G. G. Borisenko et al.* // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2005. — Vol. 25. — P. 673-684.
5. *Арушанян Э. Б., Бейер Э. В.* Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // *Успехи физиол. наук*. — 2004. — Т. 35. — С. 49-64.
6. *Абрамов В. В.* Интеграция иммунной и нервной систем. — Новосибирск: Наука, 1991. — 237 с.
7. *Redell J. B., Moore A. N., Dash P. K.* Expression of the prodynorphin gene after experimental brain injury and its role in behavioral dysfunction // *Exp. Biol. Med.* — 2003. — Vol. 228. — P. 261-269.
8. *Wasterlain G. C., Sankar R. T.* Excitotoxicity and the developing brain // *Epileptogenic and excitotoxic mecha-*

nisms / G. Avanzini et al., (eds.). — John Libbey. London; Paris; Rome, 1993. — P. 351-353.

9. *Albers G. W., Goldberg M. P., Choi D. W.* Do NMDA Antagonists Prevent Neuronal Injury? Yes // *Archives of Neurology*. — 1992. — Vol. 49. — P. 418-420.

10. *Ерин А. Н., Гуляева Н. В., Никушкин Е. В.* Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях // *Бюл. экпер. биол. мед.* — 1994. — № 10. — С. 343-348.

11. *Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И.* Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.

12. *The glutamate AMPA receptor antagonist, YM872, attenuates regional cerebral edema and IgG immunoreactivity following experimental brain injury in rats / T. Atsumi, S. Hoshino, T. Furukawa et al. // Acta Neurochir. Suppl.* — 2003. — Vol. 86. — P. 305-307.

13. *Topical application of dynorphin A (1-17) antiserum attenuates trauma induced alterations in spinal cord evoked potentials, microvascular permeability disturbances, edema formation and cell injury: an experimental study in the rat using electrophysiological and morphological approaches / T. Winkler, H. S. Sharma, T. Gordh et al. // Amino Acids.* — 2002. — Vol. 23. — P. 273-281.

14. *Участие дофаминергической системы в стимулирующем иммунный ответ эффекте мурамилпептида / Е. Л. Альперина, З. Зидек, Г. В. Идова, Л. В. Девойно // Бюл. экпер. биол. и мед.* — 1988. — Т. 106. — С. 198-199.

15. *Sternberg E. M.* Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 2641-2647.

16. *Genovese R. F., Moreton J. E., Tortella F. C.* Evaluation of neuroprotection and behavioral recovery by the kappa-opioid, PD117302 following transient forebrain ischemia // *Brain Res. Bulletin.* — 1994. — Vol. 34. — P. 111-116.

17. *Раевский К. С., Башкатова В. Г., Ванин А. Ф.* Роль оксида азота в глутаматергической патологии мозга // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 4. — С. 1116-1120.

18. *Complement activation in the human brain after traumatic head injury / B. M. Bellander, S. K. Singhrao, M. Ohlsson et al. // J. Neurotrauma.* — 2001. — Vol. 18. — P. 1295-1311.

19. *Dose-response of cyclosporin A in attenuating traumatic axonal injury in rat / D. O. Okonkwo, D. E. Melon, A. J. Pellicane et al. // Neuroreport.* — 2003. — Vol. 14. — P. 463-466.

20. *Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6-deficient mice / M. Penkowa, M. Giralt, J. Carrasco et al. // Glia.* — 2000. — Vol. 32. — P. 271-285.

21. *Zinc or copper deficiency-induced impaired inflammatory response to brain trauma may be caused by the concomitant metallothionein changes / M. Penkowa, M. Giralt, P. S. Thomsen et al. // J. Neurotrauma.* — 2001. — Vol. 18. — P. 447-448.

22. *Administration of monoclonal antibodies neutralizing the inflammatory mediators tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 does not attenuate acute behavioral deficits following experimental traumatic brain injury in the rat / N. Marklund, C. Keck, R. Hoover et al. // Restor. Neurol. Neurosci.* — 2005. — Vol. 23. — P. 31-42.

23. *Волохова Г. О.* Роль травматического ушкодження головного мозку в патогенезі епілептичного синдрому

(експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1995. — 24 с.

24. *Таранова Н. П.* Липиды центральной нервной системы при повреждающих воздействиях. — Л.: Наука, 1988. — 315 с.

25. *Gahm C., Holmin S., Mathiesen T.* Nitric oxide synthase expression after human brain contusion // *Neurosurgery.* — 2002. — Vol. 50. — P. 1319-1326.

26. *Induction of nitric oxide synthase by traumatic brain injury / Y. Orihara, K. Ikematsu, R. Tsuda, I. Nakasono // Forensic. Sci. Int.* — 2001. — Vol. 123. — P. 142-149.

27. *Peroxynitrite-mediated protein nitration and lipid peroxidation in a mouse model of traumatic brain injury / E. D. Hall, M. R. Detloff, K. Johnson, N. C. Kupina // J. Neurotrauma.* — 2004. — Vol. 21. — P. 9-20.

28. *Bauer R., Fritz H.* Pathophysiology of traumatic injury in the developing brain: an introduction and short update // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 2004. — Vol. 56. — P. 65-73.

29. *Yi J. H., Hazell A. S.* N-acetylcysteine attenuates early induction of heme oxygenase-1 following traumatic brain injury // *Brain Res.* — 2005. — Vol. 1033. — P. 13-19.

30. *Барінова Г. Є.* Фармакологічна корекція гемічної гіпоксії аргініном, ацетилцистеїном та еномеланіном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1997. — 16 с.

31. *Alvarez S., Boveris A.* Inhibition of xanthine oxidase by lipoic acid // *Biothiols in health and disease / L. Packer, E. Cadenas (eds.).* — Marcel Dekker, USA, 1995. — P. 427-435.

32. *Cyclooxygenase-2, prostaglandin synthases, and prostaglandin H2 metabolism in traumatic brain injury in the rat / T. Kunz, N. Marklund, L. Hillered, E. H. Oliw // J. Neurotrauma.* — 2002. — Vol. 19. — P. 1051-1064.

33. *Ou P., Trischler H. J., Wolff S. P.* Thiocctic (Lipoic) acid: A therapeutic metalchelating antioxidant? // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 320-333.

34. *Antioxidant properties and Clinical implications of alpha lipoic acid / L. Packer, E. H. Witt, H. J. Trischler et al. // Biothiols in health and disease / L. Packer, E. Cadenas, (eds.) — Marcel Dekker, USA, 1995. — P. 479-516.*

35. *Bromocriptine reduces lipid peroxidation and enhances spatial learning and hippocampal neuron survival in a rodent model of focal brain trauma / A. E. Kline, J. L. Masucci, X. Ma et al. // J. Neurotrauma.* — 2004. — Vol. 12. — P. 12-22.

36. *Wilson M. S., Gibson C. J., Hamm R. J.* Haloperidol, but not olanzapine, impairs cognitive performance after traumatic brain injury in rats // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2003. — Vol. 82. — P. 871-879.

37. *Behavioral and neurochemical effects of dopaminergic drugs in models of brain injury / M. Medico, S. De Viv, C. Tomasello et al. // Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 187-194.

38. *Newburn G., Newburn D.* Selegiline in the management of apathy following traumatic brain injury // *Brain Inj.* — 2005. — Vol. 19. — P. 149-154.

39. *Deficits in decision-making in head injury survivors / C. H. Salmond, D. K. Menon, D. A. Chatfield et al. // J. Neurotrauma.* — 2005. — Vol. 22. — P. 613-622.

40. *Девойно Л. В., Ильюченко П. Ю.* Моноаминергические системы в регуляции иммунной реакции. — Новосибирск, 1983. — 193 с.

УДК 617.741-004.1-092-07-08

Н. А. Ульянова

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ КАТАРАКТИ ПРИ ЇЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ВІДТВОРЕННІ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.741-004.1-092-07-08

Н. А. Ульянова

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ ПРИ ЕЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Исследована эффективность комплексного применения «Квинакса» и «Карсила» при моделировании катаракты разными способами. Установлено, что совместное действие 3-аминотриазола и γ -облучения вызывает появление помутнения хрусталиков в более ранние сроки, чем при моделировании аминотриазоловой катаракты. Комбинация препаратов «Квинакс» и «Карсил» более эффективно предупреждает возникновение помутнения хрусталиков при экспериментальном воспроизведении катаракты, чем использование одного «Квинакса».

Ключевые слова: экспериментальная катаракта, 3-аминотриазол, γ -облучение, консервативное лечение.

UDC 617.741-004.1-092-07-08

N. A. Ulyanova

RESEARCH OF EFFICACY OF COMPLEX CONSERVATIVE TREATMENT OF EXPERIMENTAL CATARACT

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

It was investigated efficacy of the complex using of “Quinax” and “Carsil” in cataract modeling by different ways. It was established that joint action of 3-aminotriazole and γ -irradiation caused appearance of dimness of lenses of the eye in more early terms than in 3-aminotriazole cataract modeling. Combination of the “Quinax” and “Carsil” preparations more effectively prevents dimness of lenses of the eye in experimental cataract than using of “Quinax” only.

Key words: experimental cataract, 3-aminotriazole, γ -irradiation, conservative treatment.

Вступ

Удосконалення техніки мікрохірургічних операцій з приводу катаракти, використання сучасного устаткування і витратних матеріалів допомагають багатьом хворим відновити зорові функції в повному обсязі [1]. Проте велике занепокоєння в офтальмологів сьогодні викликає збільшення темпів прогресування вікової катаракти та розвиток катаракти в молодому віці [2]. Становить інтерес відсутність очікуваного ефекту в деяких хворих при використанні традиційних способів консервативного лікування катаракти [3]. З одного боку, це може пояснюватися індивідуальними особливостями пацієнта, з другого — зростанням кількості екологічних і соціальних факторів, здатних безпосередньо або опосередковано ініціювати розвиток помутніння кришталика [4–6]. За таких умов сприяти прогресуванню катаракти може і наявність загальносоматичної патології у хворих [7]. Перспективною може бути розроб-

ка способів консервативного лікування катаракти, спрямованих на місцеві, у кришталику, механізми катарактогенезу і відновлення гомеостазу організму в цілому [8]. В свою чергу, це потребує розробки моделей катаракти, які максимально відповідають природним умовам її розвитку.

Метою нашої роботи було моделювання помутніння кришталика при дії катарактогенного та сублімального факторів і вивчення ефективності комплексного застосування «Квінаксу» і «Карсилу» на даній моделі.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 30 самцях-щурах лінії Вістар віком 4 міс. Тварин утримували за стандартних умов виварію. У відповідності до мети та завдань дослідження тварин розподілили на п'ять груп. До першої групи увійшли щури, які отримували перорально 0,2%-й розчин 3-аміно-1,2,4-тріазолу (3-амінотріазол) з розрахунку 50 мл на 1 кг маси тіла тварини.

У другій групі експериментальних тварин піддавали тотальному γ -опроміненню на гамма-терапевтичній установці АГАТ-Р № 83 (ізотоп ^{60}Co). Опромінювали тварин натщесерце о 9-й годині ранку за таких технічних умов: потужність дози 142 рад/хв, відстань від джерела до поля 0,75 м; розміри поля 0,2×0,2 м; одночасно по 0,05 Гр (експозиція 2 с) кожні 72 год до досягнення сумарної дози 0,5 Гр.

У третій групі опромінювання здійснювали за таких же умов, але з першої доби експерименту шурам замість питної води давали 0,2%-й розчин 3-амінотріазолу ($\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_4$) з розрахунку 50 мл на 1 кг маси тіла тварини на добу.

У четвертій групі тваринам при моделюванні катаракти одночасно з дією 3-амінотріазолу та γ -опромінення проводили двічі на добу інстиляції «Квінаксу» по 1 краплі у кон'юнктивальний мішок впродовж 28 діб.

Нарешті, у п'ятій групі тваринам при моделюванні катаракти разом із дією 3-амінотріазолу та γ -опромінення двічі на добу проводили інстиляції «Квінаксу» по 1 краплі у кон'юнктивальний мішок впродовж 28 діб і вводили через зонд у шлунок «Карсил» із розрахунку 20 мг/кг маси тіла на добу.

Стан кришталиків у всіх групах оцінювали під час біомікроскопічного дослідження на 1-шу, 14-ту, 21-шу та 28-му добу експерименту.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що при γ -опроміненні щурів у сумарній дозі 0,5 Гр у жодної тварини не виявлено ознак помутніння кришталика після завершення дії радіаційного фактора.

У щурів, в яких моделювали амінотріазолову катаракту, біомікроскопічне дослідження на 7-му та 14-ту добу експерименту не виявило ознак помутніння кришталиків. На 21-шу добу моделювання катаракти в усіх дослідних щурів виявлена початкова офускація кришталиків у всіх шарах, яка супроводжувалася появою поодиноких осередків помутніння переважно в кортикальній зоні. Помутніння кришталиків поступово прогресували, і на 28-му добу експерименту з'являлися більш виразні помутніння в кортикальних шарах, ущільнювалося ядро кришталика.

При моделюванні катаракти сумісною дією γ -опромінення й амінотріазолу, перші ознаки помутніння кришталика були виявлені на 14-ту добу експерименту. Розвивалися поодинокі помутніння у кортикальних шарах кришталика. На 21-шу добу експерименту до початкових кортикальних помутнінь додавалися субкапсулярні, розташовані ближче до екватора, з'являлися поодинокі вакуолі у речовині кришталиків. На 28-му добу досліду відзначали ще більш інтенсивні помутніння світло-сірого кольору у всіх шарах кришталика.

Застосування «Квінаксу» запобігало виникненню помутніння кришталиків на 7-му та 14-ту добу моделювання катаракти. Проте на 21-шу добу експерименту з'являлися поодинокі помутніння кришталиків, які прогресували, причому більш інтенсивно субкапсулярно, ніж у кортикальних шарах на 28-му добу.

Нарешті, застосування «Квінаксу» та «Карсилу» запобігало появі помутніння кришталиків на 7-му, 14-ту та 21-шу добу моделювання катаракти. Лише на 28-му добу експерименту в усіх шарах кришталиків відзначалися офускація та поодинокі вакуолі в їх речовині.

Отже γ -опромінення щурів у некатарактогенних дозах прискорює розвиток експериментальної катаракти при застосуванні 3-амінотріазолу. При цьому привертає увагу характер помутніння. При моделюванні катаракти лише за допомогою 3-амінотріазолу характер помутніння побіжно свідчив про збереження функції епітелію кришталиків. При поєднаному застосуванні 3-амінотріазолу та γ -опромінення помутніння в кортикальних шарах та ядрі кришталика посилювалися, внаслідок потенціювання ефектів 3-амінотріазолу радіацією. Також відзначалися субкапсулярні помутніння, що свідчить про ураження епітелію кришталиків.

Застосування лише «Квінаксу» певний час запобігає виникненню помутніння кришталика. Це можна пояснити тим, що цей препарат захищає функціональні групи білків від окиснення і не запобігає змінам в організмі, спричиненим 3-амінотріазолом й опроміненням. Комбінація «Квінаксу» та «Карсилу» ефективніше підтримувала прозорість кришталика завдяки поєднанню місцевих ефектів першого і системних — другого. Механізм впливу, на нашу думку, полягає в такому: «Квінакс» зв'язує функціональні групи білків кришталика й створює резерв часу, необхідний для розвитку ефектів «Карсилу». Останній, завдяки своїм антиоксидантним і гепатопротекторним властивостям [9], сприяє підтримці антиоксидантного гомеостазу всього організму, й кришталика зокрема.

Висновки

1. Поєднана дія 3-амінотріазолу та γ -опромінення спричинює помутніння кришталика на більш ранніх термінах, ніж при моделюванні амінотріазолової катаракти.

2. Комбінація препаратів «Квінакс» і «Карсил» ефективніше запобігає виникненню помутніння кришталика при експериментальному відтворенні катаракти, ніж застосування лише «Квінаксу».

Перспективи подальших розробок: з метою доведення ефективності застосування препаратів місцевого та системного впливу для лікування вікової катаракти потрібно проводити подальші вивчення реалізації їх спільної дії на молекулярному рівні у кришталику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венгер Г. Е., Венгер Л. В., Кресюн Н. В. Эффективность новых технологий факохирургии катаракт различной этиологии // «Достижения та перспективи розвитку сучасної офтальмології»: Ювілейна наук.-практ. конф. офтальмологів з міжнар. участю, присвячена 100-річчю кафедри та клініки очних хвороб: Тези доповідей. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — С. 17-18.
2. Венгер Г. Ю., Ульянова Н. А. Сучасні особливості перебігу та лікування вікової катаракти // Збірник матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні питання геріатричної хірургії». — Тернопіль, 2004. — С. 58-59.
3. Полунин Г. С., Полунина Е. Г., Шеремет Н. Л. Классификация катаракт и возможность их терапевтического лечения // Рефракционная хирургия и офтальмология. — 2003. — Т. 3, № 2. — С. 37-42.
4. Сергиенко Н. М., Рубан А. Н. Роль факторов риска в динамике развития помутнений хрусталика у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Офтальмолог. журнал. — 2000. — № 5. — С. 39-43.
5. Багиров Н. А. Современные проблемы катарактогенеза // Там же. — № 6. — С. 98-102.
6. Мальцев Е. В., Багиров Н. А. Эпидемиология катаракт // Там же. — 2001. — № 6. — С. 45-49.
7. Пучківська Н. О. Актуальні питання патогенезу, діагностики та лікування сеньільної катаракти // Журнал АМН України. — 1995. — Т. 1, № 2. — С. 245-254.
8. Мальцев Э. В., Павлюченко К. П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. — Одесса: Астропринт, 2002. — 448 с.
9. Харченко Н. В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки // Ліки України. — 2004. — № 3. — С. 14-18.

УДК 618.36-008.64-074:577.1

Г. В. Кожухар, канд. мед. наук

ВМІСТ ФАКТОРА 1 α , ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ ГІПОКСІЄЮ, БІЛКА bcl-2 І САТЕЛІТНИХ ІНДИКАТОРІВ ПРОЦЕСІВ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ СИГНАЛЬНОЇ ТРАНСДУКЦІЇ У ПЛАЦЕНТІ ЖІНОК ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.36-008.64-074:577.1

А. В. Кожухар

СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА 1 α , ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОКСИЕЙ, БЕЛКА bcl-2 И САТЕЛЛИТНЫХ ИНДИКАТОРОВ ПРОЦЕССОВ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ В ПЛАЦЕНТЕ ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), — гетеродимерный транскрипционный комплекс, который играет существенную роль в регуляции утилизации клетками кислорода и глюкозы и регулирует ангиогенез. Проведены исследования уровня HIF-1 α субъединицы и белка bcl-2 в плаценте женщин с задержкой внутриутробного развития плода. Содержание внутриклеточного железа оказалось достоверно сниженным, а 2-оксоглутарата — значительно повышенным. Активность PARP не изменялась, а активность протеинкиназы ASK1 и уровень фрагментации ДНК достоверно возросли. Сделан вывод об интенсификации процессов апоптоза и торможения пролиферации и клеточного роста в плацентарной ткани при синдроме ЗВУР плода.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития плода; гипоксия; фактор 1, индуцированный гипоксией; апоптоз; активные формы кислорода и азота.

UDC 618.36-008.64-074:577.1

G. V. Kozhukhar

HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1 α , bcl-2 PROTEIN AND SATELLITE INDICATORS OF INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION PROCESSES IN HUMAN PLACENTA FROM INTRAUTERINE GROWTH RETARDED PREGNANCIES

Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Hypoxia inducible factor (HIF-1) is a heterodimeric transcriptional complex that plays pivotal role in the regulation of cellular utilization of oxygen as well as glucose and is an essential regulator of angiogenesis. In the present work we report a significant decrease in the levels of HIF-1 α subunit as well as bcl-2 protein in human placenta from intrauterine growth retarded pregnancies. Respectively the amount of intracellular iron was decreased and 2-oxoglutarate concentration was significantly increased. Activity of poly-(ADP-ribose)-polymerase did not express any significant changes. Activity of apoptosis signal-regulating kinase 1 and internucleosomal DNA fragmentation were increased. Protein kinase C activity was decreased suggesting a cell growth deceleration. We assume the inhibition of cellular growth and stimulation of apoptotic cell death in human placenta upon intrauterine growth retardation.

Key words: intrauterine growth retardation, hypoxia, hypoxia inducible factor 1, apoptosis, reactive oxygen and nitrogen species.

Провідна роль плаценти у фізіології та патології складної біологічної системи «мати — плацента — плід» доведена численними дослідженнями останніх років. Її участь в інтеграції більшості обмінних процесів між організмами матері та плода зумовлюють інтерес дослідників до механізмів функціонування цього органа за умов норми та патології [1].

За даними ВООЗ, масу тіла при народженні вважають єдиним і найважливішим критерієм шансу дитини вижити і нормально розвиватися. Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) на сучасному етапі залишається однією з провідних причин перинатальної смертності, особливо серед недоношених дітей, асфіксії, меконіальної аспірації, порушень фізичного, неврологічного та розумового розвитку. Багатофакторність даної патології, неабиякі труднощі антенатальної діагностики та терапії синдрому визначають актуальність подальшого вивчення проблеми хронічної плацентарної недостатності, зокрема, молекулярних механізмів цієї патології [1].

Результати останніх досліджень свідчать про месенджерну роль активних форм кисню й азоту в реалізації ЗВУР плода, а саме в індукції апоптозу клітин [2]. Але досі практично не вивчено, які елементи внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції беруть участь у розвитку ЗВУР. Одним із досить важливих білків, що є необхідним для ангиогенезу ембріона, є фактор, що індукується гіпоксією (HIF-1). Стабілізація HIF-1 стимулюється антиапоптогенним білком bcl-2 [3–5]. Цей фактор складається з HIF-1 β субодиниці, яка експресується конститутивно, та з HIF-1 α субодиниці, експресія та стабілізація якої регулюється концентрацією кисню, оксидом азоту та факторами росту [3–7].

Як транскрипційний фактор HIF-1 контролює експресію більш ніж 40 генів-мішеней: VEGF (судинно-ендотеліального фактора росту), IGF2 (інсуліноподібного фактора росту 2), еритропоєтину, транспортерів глюкози 1 та 3 (GLUT1, GLUT3), а також деяких ферментів гліколізу [3–7]. Тварини, які є нульовими мутантами за HIF-1 α , гинуть в ембріональному періоді внаслідок ангиогенних дефектів, спричинених нездатністю ембріонів створювати кровоносну сітку у відповідь на гіпоксію [5].

Стабільність HIF-1 α регулюється киснезалежною пролінгідроксилазою, яка модифікує залишки проліну у положеннях 402 та 564 у складі HIF-1 α . Ензиматична модифікація HIF-1 α потрібна для приєднання фактора-супресора пухлин — білка von Hippel-Lindau (pVHL), що є компонентом впізнавання для убіквітин-залежної E3 протеасоми, з подальшою протеолітичною деградацією HIF-1 α . Пролінгідроксилази містять негемінове залізо й використовують 2-оксоглутарат як акцептор гідроксильно-

го радикала, який утворюється під час реакції. В умовах гіпоксії кисень стає лімітуючим фактором для гідроксилювання проліну, що призводить до зменшення убіквітинізації та деградації HIF-1 α [7].

Метою цієї роботи було вивчення вмісту білків HIF-1 α та bcl-2 у плацентарній тканині жінок за умов ЗВУР плода. Також вивчали вміст заліза і 2-оксоглутарату як кофакторів пролінгідроксилаз, які негативно регулюють стабілізацію HIF-1 α , та маркерів апоптозу і проліферації клітин — протеїнкінази ASK1, що індукує апоптогенний MAP-кіназний каскад [8], полі-(ADP-рибоза)-полімерази (PARP, здійснює репарацію фрагментованої ДНК, розщеплюється каспазами в процесі апоптозу) й протеїнкінази С (PKC, активує мітоз клітин, є субстратом апоптогенної каспази 3, яка розщеплює її в процесі апоптозу), міжнуклеосомну фрагментацію ДНК. Крім того, визначали активність генераторів супероксиду й оксиду азоту — ксантиноксидази та синтази оксиду азоту (NOS), відповідно, контролюючи при цьому кількість модифікованих оксидом азоту тиолових груп у складі білків.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження була тканина плацент 9 жінок, які народили дітей зі ЗВУР, і 9 породілей з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (контрольна група). Постнатальним критерієм синдрому ЗВУР вважали масу тіла новонароджених нижче 10-го процентилю для даного гестаційного віку. Однією з умов включення вагітних до основної групи була відсутність проявів пізнього гестозу. Плаценти брали одразу ж (не пізніше 5 хв) після пологів чи кесаревого розтину. Із кожної плаценти з 4–5 котиледонів вирізали шматки тканини без макроскопічних змін (інфарктів, гематом, кальцифікатів) і зберігали їх у рідкому азоті. Для досліджень використовували гомогенати плацентарної тканини, що приготувляли відповідно до методичних вимог.

Вік жінок основної групи становив 19–32 роки, пологи — перші-другі, термін розродження — 37–40 тиж гестації; оперативне розродження проведено в 5 випадках. Маса новонароджених коливалася від 2250 до 2750 г. Випадків перинатальної смерті не було.

Контрольну групу склали 9 жінок віком 17–29 років із фізіологічним перебігом вагітності та пологів, які в терміні 38–40 тиж гестації народили здорових немовлят з нормальними антропометричними показниками.

Визначення білків HIF-1 α та bcl-2 [9]. Гомогенат, приготовлений на буфері (pH 7,5), що містив 0,05 М трису, 150 мМ хлориду натрію, 5 мМ ЕДТА, 0,5%-го детергенту NP-40 і 1 мМ

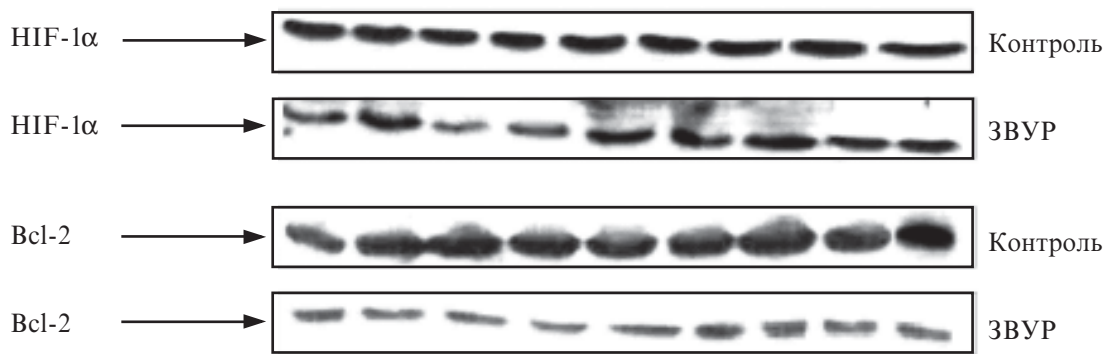


Рис. 1. Дані вестерн-блот аналізу, що демонструють вміст білків HIF-1 α та bcl-2 у плацентарній тканині жінок обстежуваних груп

феніл-метилсульфонілфлюориду (додавали перед вживанням), піддавали електрофорезу у 7,5%-му ПААГ і блотували на нітроцелюлозну мембрану, яку потім поміщали у розчин антитіл до HIF-1 α білка (фактор розведення становив 1:1000) чи bcl-2 на 60–90 хв, тричі відмивали твіновим трис-НСl-буфером та інкубували наступні 60–90 хв із вторинними антитілами. Після відмиття мембрани (тричі твіновим трис-НСl-буфером й одноразово 0,1 М К-фосфатним буфером, рН 7,5) її піддавали обробці 5 мл реагенту ECL протягом однієї хвилини для проявлення сигналу. Сигнал реєстрували контактним способом за допомогою фотопластинок (Sigma). Отриманий блот сканували та обробляли за допомогою програми Corel Draw.

Визначення активності протеїнкінази ASK1 [8]. Гомогенат готували на середовищному буфері. Центрифугували 30 хв при 20 000 g. До 2,7 мл реакційного буфера додавали 0,2 мл суспензії МВР та 0,1 мл гомогенату (лізату). Інкубували протягом 30 хв при 37 °С і знову центрифугували 10 хв при 20 000 g. Супернатант відкидали, а до осаду додавали 0,4 мл бідистильованої води та проводили реакцію Фоліна на фосфатні групи. Через 30 хв вимірювали екстинкцію на спектрофотометрі при 750 нм. Контрольна проба містила 0,2 мл суспензії МВР і 0,2 мл бідистильованої води. Її обробляли так само, як дослідну. Від екстинкції дослідної проби віднімали екстинкцію контролю та розраховували активність ферменту, яку виражали в одиницях оптичної густини на хвилину на 1 мг білка.

Визначення активності PARP проводили за методом [10], який базується на електрофоретичному відділенні полі-ADP-рибозильованих гістонових білків ядер, з подальшим кількісним визначенням полі-ADP-рибози в них. Активність PARP виражали у кількості (мкмоль) аденіну полі-ADP-рибози на 1 мг білка.

Активність протеїнкінази С визначали за методикою [10], що ґрунтується на зміні напрямку руху в агарозному гелі лужним пептидним субстратом нейрограніном після фосфорилування протеїнкіназою С (рухається до позитивно зарядженого електрода, внаслідок набуття

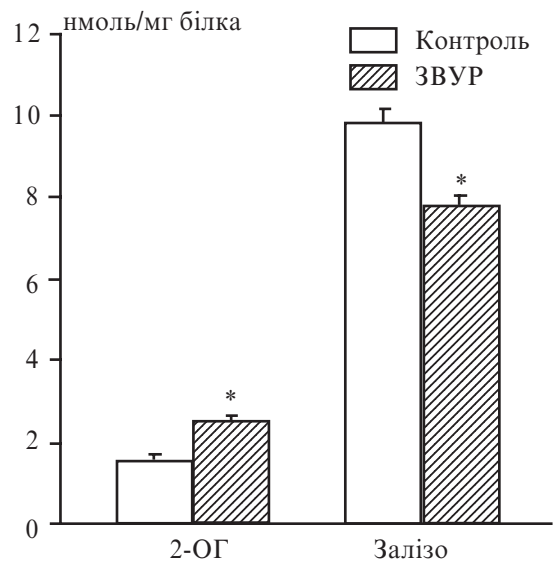


Рис. 2. Вміст 2-оксоглутарату (2-ОГ) і заліза у плацентарній тканині жінок обстежуваних груп

Примітка. * — розбіжності вірогідні порівняно з контролем.

кислих властивостей після фосфорилування). Активність РКС виражали у кількості нейрограніну (в одиницях екстинкції), фосфорилваного протягом 1 хв, на 1 мг білка.

Вміст заліза, 2-оксоглутарату та S-нітрозотіолів у складі білків визначали спектрофотометричними методами [11–14]. Фрагментацію ДНК оцінювали дифеніламіновим методом [15]. Активність ксантиноксидази та NO-синтази визначали, як описано в [16–17].

Статистичну обробку результатів досліджень і розбіжностей здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результат вважали вірогідним при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У гомогенатах плацент жінок зі ЗВУР плода рівень білка HIF-1 α виявився нижчим, ніж у жінок контрольної групи (рис. 1). Про це свідчать дані вестерн-блот аналізу кожного зразка. Цьому відповідало вірогідне зниження вмісту заліза та підвищення 2-оксоглутарату (рис. 2). Отже, підвищується рівень кофактора й акцеп-

Активність ASK 1, PARP, PKC і фрагментація ДНК у плацентарній тканині жінок обстежуваних груп, $M \pm m$, $n=9$

Група	Активність, од./хв на 1 мг білка			
	ASK 1	PARP	PKC	Фрагментація ДНК, %
Контроль	1,95±0,13	1,44±0,14	249,7±9,9	3,10±0,10
ЗВУР	2,58±0,18*	1,11±0,12	205,4±5,3*	3,59±0,11*

Примітка. У табл. 1, 2: * — розбіжності вірогідні порівняно з контролем.

Таблиця 2

Активність ксантинооксидази, NOS та вміст S-нітрозотіолів у плацентарній тканині жінок обстежуваних груп, $M \pm m$, $n=9$

Група	Активність, нмоль/хв на 1 мг білка		
	Ксантинооксидаза	NOS	S-нітрозотіоли
Контроль	2,18±0,09	0,55±0,03	19,42±0,58
ЗВУР	1,33±0,13*	0,43±0,02*	16,27±0,34*

тора пролінгідроксилаз, що індуюють протеолітичну деградацію білка HIF-1 α . З другого боку, знижується вміст заліза, яке у негеміновому вигляді входить до складу пролінгідроксилаз. Але в даному випадку, скоріше за все, це не відіграє важливої ролі, оскільки такий рівень зниження кількості заліза здатний спричинити лише дефіцит феропротейнів мітохондрій, таких як цитохроми *a*, *b* і *c*. Це призводить, головним чином, до дисфункції мітохондрій та може бути однією з причин апоптотичної загибелі клітин, за якої спостерігається деградація білка HIF-1 α .

Активність протеїнкінази ASK1 у плацентах жінок основної групи виявилася вірогідно підвищеною (табл. 1), що свідчить про індукцію MAP-кіназного апоптогенного каскаду при ЗВУР плода. Цьому відповідало незначне зниження активності PARP і вірогідне підвищення фрагментації ДНК. Тим же часом рівень білка bcl-2 (одного з основних факторів системи антиапоптозного захисту) в плацентарній тканині жінок основної групи, за даними вестерн-блот аналізу (див. рис. 1), виявився зниженим. Отримані дані дозволяють говорити, що ЗВУР плода супроводжується інтенсифікацією процесів апоптозу з деградацією білка bcl-2.

Активність PKC у плацентах основної групи виявилася вірогідно нижчою порівняно з контролем, що на фоні зниження активності PARP і підвищення рівня фрагментованої ДНК свідчить про зменшення активності ферменту, яке характеризується апоптотичною природою. Інгибування ферментів групи PKC характеризується різноманітними ефектами, але завжди призводить до сповільнення клітинного поділу [18]. Отже, зниження активності PKC можна розглядати як показник сповільнення проліфе-

ративних процесів у плацентарній тканині при ЗВУР плода.

Активності ксантинооксидази та синтази оксиду азоту в плаценті жінок зі ЗВУР плода були вірогідно зниженими. Цьому відповідало зниження вмісту S-нітрозотіолів у складі білків (табл. 2). Це свідчить про зменшення пулів активних форм кисню та азоту, що утворюються за участі даних ферментних систем і виконують роль вторинних месенджерів, які регулюють процеси росту й загибелі клітин.

Останнім часом накопичено велику кількість даних щодо кисень-незалежних шляхів регуляції активності HIF-1 α [4]. І оксид азоту, і активні форми кисню залучені в ці механізми регуляції. Зокрема, оксид азоту за умов нормоксії здатний пригнічувати активність пролінгідроксилаз, отже, запобігати протеолітичній деградації білка HIF-1 α [19]. Зниження активності досліджених ферментних систем може бути однією з причин зменшення акумуляції HIF-1 α в плацентарній тканині при ЗВУР плода.

Загальна роль, яку відіграє HIF-1 α , полягає у клітинній адаптації до гіпоксії шляхом підвищення доставки кисню, зниження його витрат та регуляції метаболічної активності клітин [6]. Виявлені нами низькі рівні HIF-1 α при ЗВУР плода можна вважати маркером плацентарної дисфункції/дезадаптації.

Висновки

ЗВУР плода супроводжується порушенням активності ферментних систем, зменшенням акумуляції білка HIF-1 α в плацентарній тканині, дисбалансом процесів проліферації й апоптозу з перевагою останніх. Виявлені зміни можуть бути основою формування плацентарної дисфункції та суттєво впливати на внутрішньоутробний розвиток плода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е., Смалько П. Я. Биохимия плацентарной недостаточности. — М.: РУДН, 2001. — 274 с.
2. Protein S-nitrosylation: purview and parameters / D. T. Hess, A. Matsumoto, S.-O. Kim et al. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2005. — Vol. 6. — P. 150-166.
3. Semenza G. L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor // Genes Dev. — 2000. — Vol. 14. — P. 1983-1991.

4. *Zhong H., Simons J. W.* Activation of hypoxia-inducible factor 1 α by oxygen independent pathways // *Experim. Oncol.* — 2001. — Vol. 23. — P. 88-96.
5. *Crews S. T., Chen-Ming Fan.* Remembrance of things PAS: regulation of development by bHLH-PAS proteins // *Curr. Opin. in Genetics & Development.* — 1999. — Vol. 9, N 5. — P. 580-587.
6. *Caniggia I., Winter J. L.* Hypoxia Inducible Factor-1: Oxygen Regulation of Trophoblast Differentiation in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies — A Review // *Placenta.* — 2002. — Vol. 23, suppl. A. — P. 47-57.
7. *Asparagine* hydroxylation of the HIF transactivation domain: a hypoxic switch / D. Lando, D. J. Peet, D. A. Whelan et al. // *Science.* — 2002. — Vol. 295. — P. 858-861.
8. *Sumbayev V. V., Yasinska I. M.* Regulation of MAP Kinase Dependent Apoptotic Pathway: Implication of Reactive Oxygen and Nitrogen Species // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2005. — Vol. 436. — P. 406-412.
9. *HIF-1 α* protein as a target for S-nitrosation / V. V. Sumbayev, A. Budde, J. Zhou, B. Bruene // *FEBS Lett.* — 2003. — Vol. 535. — P. 106-112.
10. *Сумбаев В. В., Ясинская И. М.* Активность поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы и протеинкиназы С в клетках рака гортани человека Her-2 при обработке гамма-интерфероном и аллопуринолом // *Эксп. онкол.* — 2001. — Т. 23, № 4. — С. 294-296.
11. *Graner C. A., Peres R. F.* Colorimetric determination of serum iron by the 1,10-phenantroline method // *Rev. Bras. Pesqui Med. Biol.* — 1973. — Vol. 6. — P. 245-248.
12. *Goldberg N. D., Passonneau J. V., Lowry O.* Effects of changes in Brain Metabolism on the level of citric acid cycle // *J. Biol. Chem.* — 1966. — Vol. 241. — P. 3997-4003.
13. *Muro-Pastor M. I., Reyes J. C., Florencio F. J.* Cyanobacteria perceive nitrogen status by sensing intracellular 2-oxoglutarate levels // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 38320-38328.
14. *Convenient* colorimetric and fluorometric assays for S-nitrosothiols / J. A. Cook, S. Y. Kim, D. Teague et al. // *Anal. Biochem.* — 1996. — Vol. 238. — P. 150-158.
15. *Sumbayev V. V., Sandau K. B., Brune B.* Mesangial cells but not hepatocytes are protected against NO/O₂⁻ cogeneration: mechanistic considerations // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 444. — P. 1-11.
16. *Сумбаев В. В., Розанов А. Я.* Влияние кофеина на активность ксантиноксидазы // *Укр. биохим. журнал.* — 1997. — Т. 69, № 5-6. — С. 196-200.
17. *Analysis* of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski et al. // *Anal. Biochem.* — 1982. — Vol. 126. — P. 131-138.
18. *Schnaper H. W.* Signal transduction through protein kinase C // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 254-258.
19. *Nitric oxide* impairs normoxic degradation of HIF-1 α by inhibition of prolyl hydroxylases / E. Metzzen, J. Zhou, W. Jelkmann et al. // *Mol. Biol. Cell.* — 2003. — Vol. 14, N 8. — P. 3470-3481.

УДК 618.531-08:615.356

Ю. П. Харченко, д-р мед. наук, проф., Н. В. Домбровская,
Е. И. Драгомирецкая, Е. А. Кулешова

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Детская городская больница № 1 им. акад. Б. Я. Резника, Одесса, Украина

УДК 618.531-08:615.356

Ю. П. Харченко, Н. В. Домбровська, О. І. Драгомирецька, О. А. Кулешова
КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ДІТЕЙ
З ПЕРЕНЕСЕНИМ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ
ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Дитяча міська лікарня № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка, Одеса, Україна

Робота присвячена кількісній оцінці ефективності проведеного диференційованого лікування наслідків перинатального гіпоксичного ураження ЦНС на основі клінічних проявів і стану біоелектрогенезу. Отримані дані, з огляду на патогенетичні зміни ураження ЦНС, підтвердили, що застосування мілдронату спричинює поліпшення нейрометаболического забезпечення головного мозку.

Ключові слова: діти, мілдронат, гіпоксія.

UDC 618.531-08:615.356

Yu. P. Kharchenko, N. V. Dombrovskaya, Ye. I. Dragomiretskaya, Ye. A. Kuleshova
THE QUANTITATIVE EVALUATION OF METABOLIC THERAPY EFFICIENCY
IN CHILDREN WITH PERINATAL CNS HYPOXIA

The Children's Hospital N1 named after the academician B. Ya Reznick, Odessa, Ukraine

The paper presents the quantitative evaluation of treatment of CNS perinatal hypoxia consequences, based on clinical features and cerebral bioelectrogenesis status. The obtained data proved that Mildronat using leads to improvement of brain metabolic supply.

Key words: children, Mildronat, hypoxia.

Перинатальное поражение центральной нервной системы является актуальной медико-социальной проблемой, поскольку оно связано как с психическим, так и с физическим состоянием здоровья детей. Несмотря на то, что этой проблемой занимаются ведущие центры и институты, решение ее остается актуальным.

Широкое информационное поле перинатального гипоксического поражения (ПГП) представлено разнообразными клиническими симптомами и данными функциональных методов исследования. В структуру восстановительного периода ПГП ЦНС входят синдромы: гипертензионно-гидроцефальный (ГГС), повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (ПНРВ), вегетовисцеральной дисфункции (ВВД), двигательных нарушений. Отдаленные последствия ПГП ЦНС проявляются задержками речевого и психического развития, нарушением поведения и проблемами в обучении, двигательными расстройствами, эпилептическими состояниями [1]. Таким образом, полиморфизм последствий ПГП предполагает трудности определения тактики восстановительного лечения этой категории больных.

Выбор наиболее эффективного метода лечения для конкретного больного — важнейший принцип доказательной медицины. Клинические исследования по сравнительной эффективности вмешательств являются основой для принятия решения о применении наиболее оптимального метода лечения.

В рамках широкого понятия «доказательная медицина» в последние годы активно начали использовать специально разработанные математические методы количественной оценки как факторов риска, так и эффекта воздействия [2–4].

Цель работы — провести сравнительный анализ эффективности метаболической терапии при использовании милдроната и кавинтона по динамике клинических проявлений и данным электроэнцефалографии.

Материалы и методы исследования

Всего под наблюдением было 120 детей с ПГП ЦНС. В первой группе обследовано 73 ребенка с последствиями перинатального гипоксического поражения, которым на фоне базовой терапии применялся препарат метаболического действия милдронат. Во вторую группу вошли 47 детей, которым на фоне базовой терапии применяли кавинтон. Базовая терапия включала в себя дегидратационную терапию (в случае выявленного ГГС), проведение курсов лечебного массажа с элементами точечного и сегментарно-рефлекторного, магнитотерапию.

Всем детям проводились электроэнцефалографические (ЭЭГ) исследования на программно-аппаратном комплексе “DX-NT32”, которые

были формализованы в зависимости от степени выявленных нарушений биоэлектрической активности мозга:

- 0 — без изменений;
- 1 — незначительные общемозговые изменения (НОИ);
- 2 — умеренные общемозговые изменения (УОИ);
- 3 — выраженные общемозговые изменения (ВОИ).

Для оценки различий бинарных признаков (наличие или отсутствие клинических симптомов) до и после лечения использовался критерий Мак-Немара (χ^2) для связанных выборок, рекомендуемый для исследований с небольшим числом наблюдений [2; 3]. Для сравнения клинической эффективности рассчитывали также относительный риск (RR) и снижение относительного риска сохранения последствий ПГ(1-RR), а также соответствующие доверительные интервалы (ДИ) [5]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости $P < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием пакета Statistica 6, а также специально разработанного модуля, рассчитывающего критерий Мак-Немара и доверительные интервалы к разности относительных частот в среде этого пакета.

На первом этапе исследования была проанализирована сопоставимость групп по основным клиническим показателям: срыгивание и рвота, увеличение размеров головы, беспокойство, расстройство сна, повышение спонтанной двигательной активности, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и иннервации черепно-мозговых нервов (ЧМН), судорожная готовность, спастический и гипотонический синдромы.

По соотношению числа детей с различной степенью нарушений ЭЭГ до проведения лечения в первой и второй группах статистически не различались ($\chi^2 = 1,13$; $P = 0,77$).

На следующем этапе исследования была проанализирована зависимость клинических проявлений ПГП ЦНС от степени нарушений ЭЭГ до лечения (таблица).

Как следует из представленных в таблице данных, наибольшую связь со степенью нарушения ЭЭГ ($\chi^2 = 67,0$; $P = 0,00001$) имеет клинический симптом «судорожная готовность». Так, из 14 детей с судорожной готовностью у 12 (85,7 %) обнаружены выраженные мозговые изменения, с отсутствием изменений ЭЭГ не было ни одного ребенка. Большую связь с патологическими изменениями биоэлектrogenеза ($\chi^2 = 41,1$; $P = 0,00001$) имеет нарушение иннервации ЧМН. Так, у 17 (36,2 %) из 47 детей отмечались ВОИ, у 9 (19,2 %) — УОИ, у 18 (38,3 %) выявлены НОИ. Из диагностированных до лечения 10 основных симптомов заболе-

Связь клинических симптомов гипоксии со степенью нарушений ЭЭГ, n=120

Симптомы		Электроэнцефалограмма				
		норма	1 (НОИ)	2 (УОИ)	3 (ВОИ)	Всего
Беспокойство	нет	16 (43,2 %)	21 (56,8 %)	0	0	37
	есть	20 (24,1 %)	26 (31,3 %)	20 (24,1 %)	17 (20,4 %)	83
$\chi^2=23,8; P=0,00003$						
Нарушения сна	нет	17 (40,5 %)	21 (50,0 %)	4 (9,5 %)	0	42
	есть	19 (24,4 %)	26 (33,3 %)	16 (20,5 %)	17 (21,8 %)	78
$\chi^2=15,4; P=0,001$						
Повышенная двигательная активность	нет	16 (39,0 %)	25 (61,0 %)	0	0	41
	есть	20 (25,3 %)	22 (27,9 %)	20 (25,3 %)	17 (21,5 %)	79
$\chi^2=28,5; P=0,00001$						
Нарушение иннервации ЧМН	нет	33 (45,2 %)	29 (39,7 %)	11 (15,1 %)	0	73
	есть	3 (6,4 %)	18 (38,3 %)	9 (19,2 %)	17 (36,2 %)	47
$\chi^2=41,1; P=0,00001$						
Судорожная готовность	нет	36 (34,0 %)	46 (43,4 %)	19 (17,9 %)	5 (4,7 %)	106
	есть	0	1 (7,1 %)	1 (7,1 %)	12 (85,7 %)	14
$\chi^2=67,0; P=0,00001$						
Спастический синдром	нет	4 (19,1 %)	15 (71,4 %)	1 (4,8 %)	1 (4,8 %)	21
	есть	32 (32,3 %)	32 (32,3 %)	19 (19,2 %)	16 (16,2 %)	99
$\chi^2=11,5; P=0,009$						
Гипотонический синдром	нет	32 (32,3 %)	32 (32,3 %)	19 (19,2 %)	16 (16,2 %)	99
	есть	4 (19,1 %)	4 (19,1 %)	1 (4,8 %)	1 (4,8 %)	21
$\chi^2=11,5; P=0,009$						

вания по 2 симптомам, а именно «увеличение размеров головы» и «рвота», статистически достоверной связи с изменениями ЭЭГ не выявлено.

Показанная взаимосвязь клинических проявлений и ЭЭГ позволяет нам использовать динамику изменения ЭЭГ в качестве объективного клинического отклика в сравнительной оценке эффективности применения милдроната и кавинтона. После проведенного лечения в обеих группах отмечена положительная динамика как клинических проявлений, так и ЭЭГ.

На рис. 1 показано соотношение числа детей с нарушениями ЭЭГ различной степени до и после проведения лечения в первой и второй группах обследованных детей.

Как следует из полученных данных, непосредственно после лечения милдронатом ВОИ не отмечались, а до лечения они были у 11 детей. В группе леченных кавинтоном у 4 (8,5 %) из 6 (12,8 %) детей сохранялись выявленные до лечения ВОИ и УОИ. Непосредственно после лечения в первой группе у 57 (78,1 %) детей регистрировался нормальный биоэлектроденез, а до лечения он выявлен у 21 (28,8 %) ребенка. Незначительная положительная динамика на-

блюдалась у детей второй группы. Так, нормальная биоэлектрическая активность мозга регистрировалась в 19 (40,4 %) случаях, до лечения — у 15 (31,9 %) пациентов. Относительно НОИ следует заметить, что у детей второй группы частота изменений на ЭЭГ была без динамики. В группе детей, получавших милдронат, из 27 (37,0 %) человек с выявленными до лечения НОИ у 15 (20,6 %) детей эти нарушения оставались. Сравнение соотношения различной степени выраженности изменений ЭЭГ после лечения в первой и второй группах показало высокую статистическую значимость различий ($\chi^2 = 111,1; P = 0,00001$).

Непосредственно после лечения, в сроки 6 и 12 мес разность относительных частот исчезновения нарушений ЭЭГ у детей показана на рис. 2.

Непосредственно после лечения милдронатом у 32 детей исчезли изменения ЭЭГ различной степени (до лечения они имелись у 52, после лечения — отмечались у 16); разность относительных частот при этом составила 43,8 %. В группе детей, получавших кавинтон, эта разница составила только 8,5 %, что статистически не достоверно относительно числа детей,

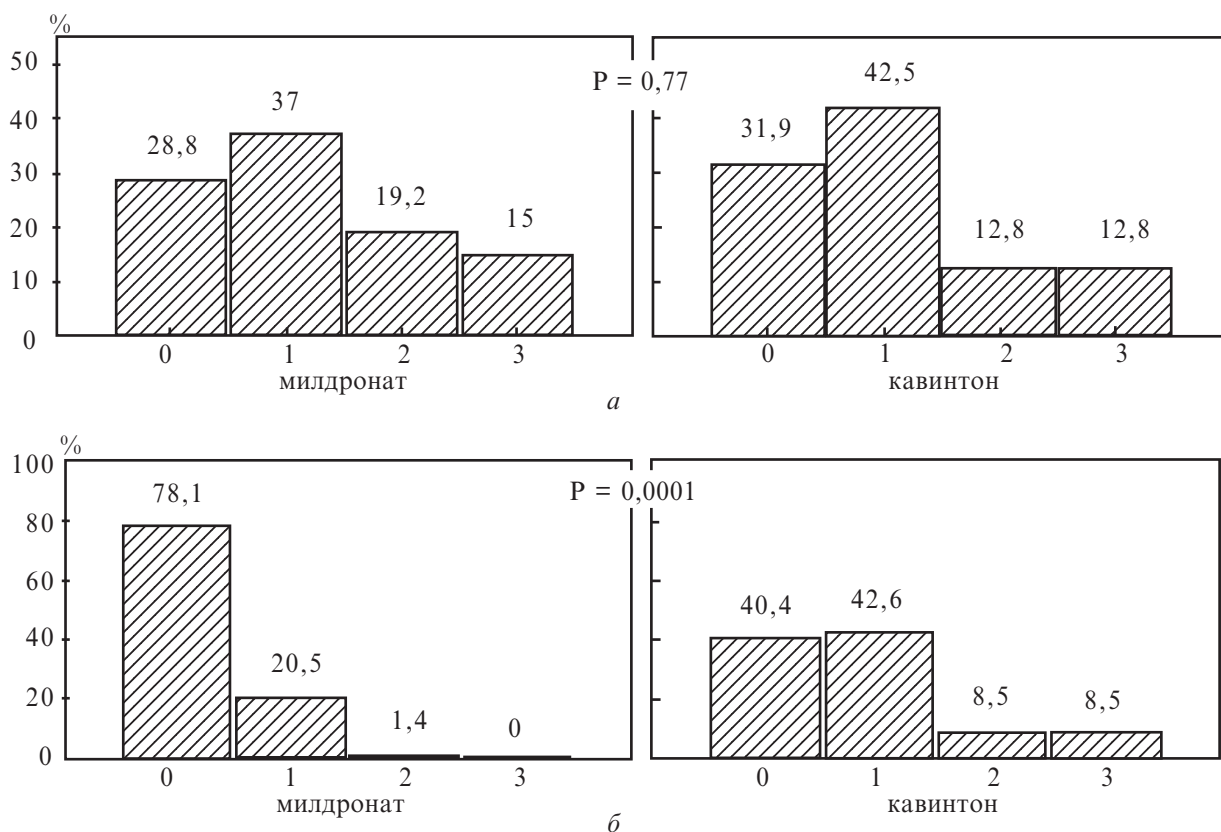


Рис. 1. Процентное соотношение числа детей с различной степенью нарушений ЭЭГ до (а) и после (б) лечения в зависимости от его вида

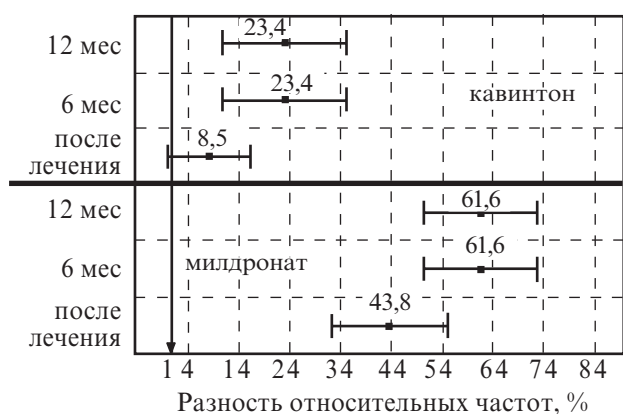


Рис. 2. Динамика снижения числа изменений ЭЭГ в группе детей, получавших милдронат и кавинтон

имеющих до лечения изменения ЭЭГ (нижняя граница 95 % ДИ < 1). Как следует из представленных на рис. 2 данных, во все сроки наблюдения эффективность милдроната статистически достоверно выше, чем кавинтона по влиянию на снижение числа детей с нарушениями ЭЭГ (не пересекающиеся 95 % ДИ).

Проанализирована эффективность милдроната (1) и кавинтона (2) в отношении снижения числа детей с симптомами ПГП ЦНС после лечения (рис. 3).

Как следует из представленных на рис. 3 данных, через месяц после лечения и в группе пациентов, получавших милдронат и кавинтон,

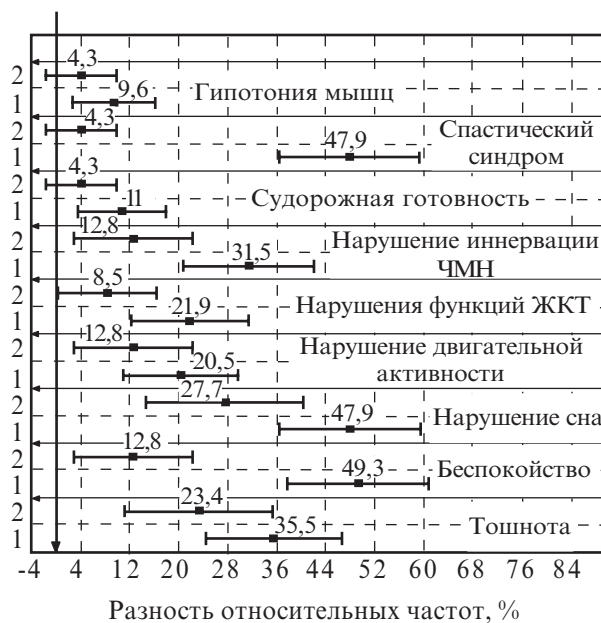


Рис. 3. Относительная эффективность милдроната (1) и кавинтона (2) в отношении снижения числа детей с некоторыми проявлениями ПГП ЦНС после лечения

происходит достоверное снижение числа детей с анализируемыми симптомами (95 % ДИ не пересекает значение меньше 1). Однако в большей степени это снижение отмечено в группе детей, получавших милдронат. Так, при лечении милдронатом число детей с тошнотой снижается на 35,5 %, а в группе получавших ка-

винтон — на 23,4 %. Пересекающиеся 95 % ДИ свидетельствуют о статистически не достоверных различиях по этому показателю между группами. По симптому «беспокойство» большая эффективность милдроната, относительно кавинтона, статистически достоверна. Под влиянием милдроната у 47 % детей спастический синдром отсутствует непосредственно после лечения. У детей, получавших кавинтон, отсутствие спастического симптома наблюдалось только в 2 (4,3 %) случаях, что статистически достоверно и клинически имеет важное значение.

Оценка отдаленных результатов в обеих группах проводилась в 12 мес жизни. По сохранению симптомов ПГП ЦНС к этому времени был сформирован основной бинарный клинический отклик — желаемый результат достигнут (то есть отсутствуют проявления заболевания) и желаемый результат не достигнут (то есть сохранение симптомов). В первой группе сохранение симптомов отмечено у 15 детей, а в группе получавших кавинтон — у 24.

На основании этих данных был рассчитан показатель относительного риска (RR), который показывает отношение вероятности сохранения ПГП в группе получавших милдронат и кавинтон:

$$RR_{\text{милдронат}} = 15/73 = 0,205;$$

$$RR_{\text{кавинтон}} = 24/47 = 0,51.$$

$$RR = 0,205/0,51 = 0,40 \text{ (95 \% ДИ} = 0,24 \div 0,68).$$

Снижение относительного риска (COR) = $1 - 0,40 = 0,60$ (95% ДИ = $0,32 \div 0,76$).

Выводы

Проведенный анализ показал, что применение милдроната у детей с последствиями ПГП чаще приводит к нормализации изменений ЭЭГ по сравнению с кавинтоном ($\chi^2 = 111,1$; $P = 0,00001$) и сопровождается снижением числа детей с основными клиническими проявлениями, статистически достоверно по симптому «беспокойство» и «спастическому синдрому». Это в свою очередь приводит к снижению риска сохранения последствий гипоксии к 12 мес жизни на 60 % ($32 \div 76$ %). Нижняя граница доверительного интервала имеет достаточно высокую клиническую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Свтушенко С. К., Шестова О. П., Морозова Т. М.* Гіпоксичні ураження головного мозку у новонароджених та їхні наслідки: Навч.-метод. посібник. — Донецьк, 2001.
2. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2002. — 152 с.
3. *Платонов А. Е.* Статистический анализ в медицине и биологии. — М.: Изд-во РАНМ, 2000. — 21 с.
4. *Драгомирецкая Е. И.* Количественная оценка клинических характеристик в рамках понятия «доказательная медицина» // Тези доп. конф. «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині». — Одеса, 2002. — С. 14.
5. *Принципы клинической практики, основанной на доказанном* / Под ред. Гордона Гайятта и Драммонда Ренни. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2003 — 336 с.

УДК 161.71-003.84+577.1

А. Г. Гулюк, д-р мед. наук, проф., Н. А. Борченко,
О. А. Макаренко*, канд. біол. наук

МАРКЕРЫ ОСТЕОГЕНЕЗУ В ДИНАМІЦІ ПЕРИІМПЛАНТИТУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

*Одеський державний медичний університет,
Інститут стоматології АМН України, Одеса, Україна

УДК 161.71-003.84+577.1

А. Г. Гулюк, Н. А. Борченко, О. А. Макаренко*
МАРКЕРЫ ОСТЕОГЕНЕЗА В ДИНАМИКЕ ПЕРИИМПЛАНТИТА
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА

*Одесский государственный медицинский университет,
Институт стоматологии АМН Украины, Одесса, Украина

Представлены экспериментальные данные, полученные при имплантации титановых винтов в бедренную кость крыс в условиях экспериментального системного остеопороза. Проанализирована активность маркеров остеогенеза при периимплантисте и при течении периода заживления без осложнений. Изучены паттерны остеогенеза при имплантации в условиях системного остеопороза.
Ключевые слова: системный остеопороз, периимплантист, маркеры остеогенеза.

The data of experimental research on implantation of titanium screws in the rats' femur on experimental systemic osteoporosis are given in the article. Analysis of the activity of osteogenesis markers was provided on periimplantitis and normal healing. Patterns of osteogenesis on systemic osteoporosis are analysed.

Key words: systemic osteoporosis, periimplantitis, osteogenesis markers.

Неабияка розповсюдженість системного остеопорозу та його локальних проявів у зубо-щелепній системі надають цій проблемі особливої актуальності у стоматології. Одне з основних питань, що виникають у зв'язку з цим — це можливість застосування багатьох сучасних методів лікування в умовах системного остеопорозу. Чи не перше місце у цьому переліку посідає внутрішньокісткова дентальна імплантатія, одним із вирішальних факторів для успіху якої є вихідний стан кісткової тканини альвеолярних відростків. Саме тому дуже актуальним є вивчення процесів остеогенезу навколо імплантата, що остеоінтегрується, в умовах системного остеопорозу. Вивчення маркерів остеогенезу допоможе висвітлити патерни регенерації кісткової тканини при системному порушенні її метаболізму.

Метою нашого дослідження було вивчення можливості застосування біохімічних маркерів остеогенезу для аналізу процесів навколо внутрішньокісткового дентального імплантата в умовах експериментального системного остеопорозу у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на 96 самках щурів лінії Вістар віком 10–12 міс на початок експерименту. Стан системного остеопорозу моделювався за допомогою комбінованої естроген-дефіцитно-аліментарної моделі остеопорозу, що включає оваріоектомію тварин й отримання ними низькокальцієвої дієти [1]. Крім групи тварин з експериментальним остеопорозом, було створено 2 контрольні: групу здорових тварин та групу псевдооперованих, в яких передню черевну стінку розсікали й ушивали без здійснення оваріоектомії. Контрольні групи отримували стандартну дієту віварію. Через 1 міс усім групам тварин проводилася імплантатія титанових гвинтів (марка титану ВТ-01-1) у діафіз стегнової кістки; на другому стегні формували лише кісткове ложе для імплантата. Тварин виводили з експерименту у 3-тижневий та 3-місячний термін шляхом кровопускання із серця під глибоким тіопенталовим наркозом. Досліджувалися такі маркери остеогенезу: еластаза [2], кисла та лужна фосфатази [3], загаль-

на протеолітична активність [4] і катепсину [5]. Активність лужної фосфатази (ЛФ) свідчить про діяльність остеобластів, а кисла фосфатази (КФ) — остеокластів. Крім того, про діяльність остеокластів свідчать такі маркери, як еластаза та катепсину [6–8]. Загальна протеолітична активність (ЗПА) відбиває інтенсивність синтезу колагенових волокон. Крім того, підвищення ЗПА вказує на перебіг запальної реакції [9]. Отже, комплексна оцінка маркерів остеогенезу допоможе уявити цілісну картину регенерації кісткової тканини.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час виведення з експерименту групи тварин так розподілилися за станом кісткової рани (таблиця).

Ускладнення, що розвинулися під час загоєння сформованого ложа для імплантата та його остеоінтеграції, полягали в деструкції кісткової тканини, що в деяких випадках супроводжувалася патологічним переломом, та крайовим некрозом кісткової тканини навколо місця препарування. Перелічені патологічні процеси, що розвинулися під час остеоінтеграції імплантата, розцінювалися нами як періімплантит.

При загоєнні кісткового ложа у здоровій та псевдооперованій групі тварин ускладнень не

Таблиця

Стан кісткової рани у щурів через 3 тиж і 3 міс після операції, %

Групи	Імплантатія		Формування кісткового ложа	
	уклад- нення	без усклад- нень	усклад- нення	без усклад- нень
Через 3 тиж				
Здорові	30,0	70,0	—	100,0
Псевдо- оперовані	36,4	63,6	—	100,0
Остеопороз	58,8	41,2	50,0	50,0
Через 3 міс				
Здорові	20,0	80,0	—	100,0
Псевдо- оперовані	—	100,0	—	100,0
Остеопороз	26,3	73,7	5,3	94,7

спостерігалось як у 3-тижневий, так і 3-місячний термін. Відсоток тварин, в яких розвинувся періімплантит, був значно нижчим, ніж у групі зі змодельованим остеопорозом. Тим же часом у щурів з остеопорозом загоєння кісткової рани навіть без уведення імплантата супроводжувалося розвитком ускладнень, що спостерігалися у 50,0 % самиць у 3-тижневий термін; у 5,3 % випадків прогресуючий запальний процес відзначався у 3-місячний термін.

Для оцінки динаміки розвитку періімплантиту й ускладнень, що розвинулися при загоєнні кісткової рани без введення імплантата, нами було проаналізовано зміни в активності перелічених вище маркерів регенерації кісткової тканини порівняно з їх активністю при нормальному загоєнні у відповідних групах (рис. 1).

Як видно з рис. 1, у 3-тижневий термін у групі здорових тварин розвиток періімплантиту супроводжувався вірогідним підвищенням активності маркерів резорбції (еластази на 52,7 % і КФ на 47,9 %), остеогенезу (ЛФ на 79,7 %). Незначно знижувалася ЗПА, спостерігалася тенденція до зниження активності катепсинів (-11,2 %, $P=0,27$). Тим же часом у групі псевдо-

оперованих тварин при розвитку періімплантиту відбувалося пригнічення активності маркерів резорбції і остеогенезу. В групі тварин з остеопорозом при розвитку періімплантиту спостерігалася аналогічна, але більш виражена тенденція; слід зауважити, що при розвитку запалення в кістковій рані без введення імплантата пригнічення активності ферментів було менш вираженим.

Надалі нами порівнювалася активність маркерів регенерації кісткової тканини при нормальному й ускладненому загоєнні кісткової рани в досліджуваних групах тварин (рис. 2).

Як можна побачити на рис. 2, спостерігалися певні відмінності у біохімічних патернах регенерації кісткової тканини залежно від її вихідного стану. Так, порівняно з показниками в групі здорових тварин, у групі псевдооперованих щурів при нормальній остеointegraції імплантата активність маркерів як резорбції, так і остеогенезу виявляла тенденцію до зниження, і лише у ЗПА спостерігалася стійка тенденція до підвищення (+72,3 %, $P=0,07$). При періімплантиті в групі псевдооперованих щурів активність еластази та КФ майже не

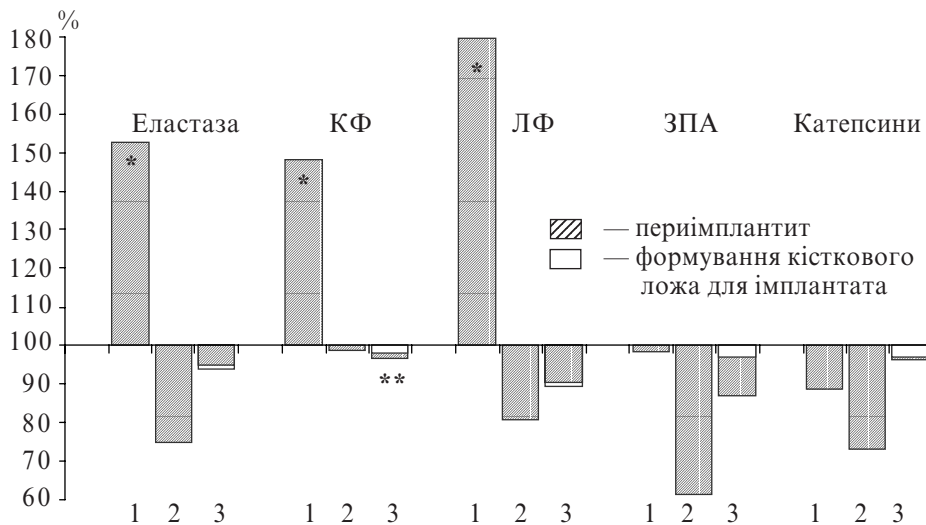


Рис. 1. Активність маркерних ферментів кісткової тканини при патологічному загоєнні кісткового ложа імплантата та при періімплантиті у щурів порівняно зі станом без патології (100 %) через 3 тиж:

1 — здорові тварини;
2 — псевдооперовані;
3 — тварини із змодельованим остеопорозом

Примітка. * — відмінності вірогідні щодо показників при імплантації без розвитку патології; ** — відмінності вірогідні щодо показників при нормальному загоєнні кісткового ложа, $P<0,05$.

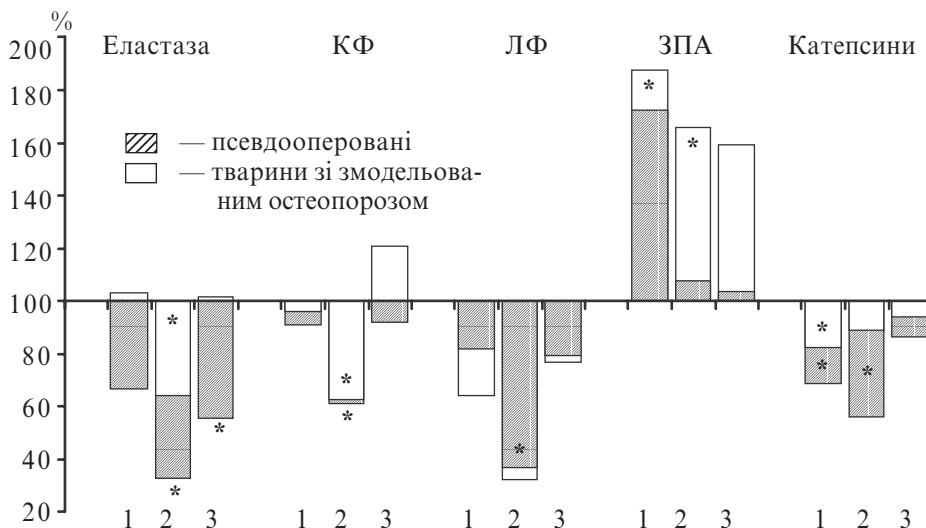


Рис. 2. Активність маркерних ферментів кісткової тканини у псевдооперованих тварин і щурів із змодельованим остеопорозом порівняно зі здоровими тваринами (100 %) через 3 тиж:

1 — імплантація без ускладнень;
2 — періімплантит;
3 — загоєння кісткового ложа без патології

Примітка. * — відмінності вірогідні щодо показників у здорових тварин, $P<0,05$.

відрізнялася від здорових тварин, активність катепсинів вірогідно знижувалася на 31,7 %; у маркерів остеогенезу відзначалася досить виражена тенденція до зниження активності ЛФ (-18,0 %, $P=0,16$); ЗПА вірогідно не відрізнялася ($P=0,71$). При нормальному загоєнні ложа для імплантата у цій групі активність маркерів резорбції й остеогенезу була схожою з відповідними показниками у здорових тварин.

У групі з остеопорозом порівняно зі здоровими тваринами при нормальній остеointegraції імплантата активність маркерів резорбції вірогідно не відрізнялася від контролю, крім активності катепсинів (-17,5 %, $P=0,02$), але спостерігалася досить виражена тенденція до зниження активності ЛФ (-35,6 %, $P=0,7$), а ЗПА була вірогідно вищою, ніж у контролі (+87,6 %). При періімплантиті у цій групі активність еластази та КФ була нижчою відповідно на 35,9 і

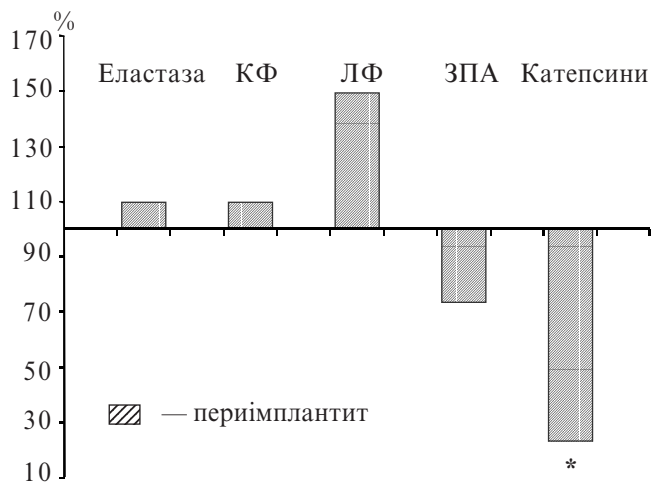


Рис. 3. Активність маркерних ферментів кісткової тканини при періімплантиті у групі здорових щурів порівняно зі станом без патології (100 %) через 3 міс

Примітка. * — відмінності вірогідні щодо показників при імплантації без розвитку патології, $P < 0,05$.

37,4 %, ніж у контролі, а активність катепсинів — на 10,7 % ($P=0,39$). Щодо маркерів остеогенезу, активність ЛФ була нижчою на 67,6 % ($P=0,30$), а ЗПА — вірогідно вищою, ніж у контролі, на 66,0 %. При нормальному загоєнні ложа для імплантата активність маркерів резорбції вірогідно не відрізнялася від контролю, ЛФ була нижчою на 22,9 % ($P=0,22$), а ЗПА — вище, ніж у контролі, на 59,2 % ($P=0,26$).

Аналогічно нами оцінювалися зміни активності маркерів регенерації кісткової тканини при розвитку періімплантиту в 3-місячний термін. Проте у зв'язку з відсутністю достатньої кількості даних таке порівняння можна було провести лише у здоровій групі тварин (рис. 3).

Як можна побачити на рис. 3, при розвитку періімплантиту у кістковій тканині здорових щурів спостерігалася незначне підвищення активності еластази та КФ, проте вірогідно знижувалася активність катепсинів (на 76,5 %); активність ЛФ, як і в 3-тижневий термін, виявляла досить виражену тенденцію до зростання (+49,4 %, $P=0,09$), а ЗПА знижувалася (-26,6 %, $P=0,26$).

Далі нами також було проаналізовано відмінності між активністю маркерів регенерації кісткової тканини в групах тварин у 3-місячний термін (рис. 4).

На рис. 4 видно, що при нормальному перебігу регенерації кісткової тканини навколо імплантата як у групі псевдооперованих, так і в групі тварин з остеопорозом активність усіх маркерів резорбції та ЛФ була вірогідно нижчою, ніж у групі здорових тварин; ЗПА при цьому була незначно нижчою в групі псевдооперованих (-7,5 %, $P=0,62$) і вищою, ніж у здорових, у групі з остеопорозом (+32,1 %, $P=0,21$). При нормальному загоєнні сформованого ложа для імплантата в обох групах порівняно зі здоровими тваринами спостерігалася аналогічна

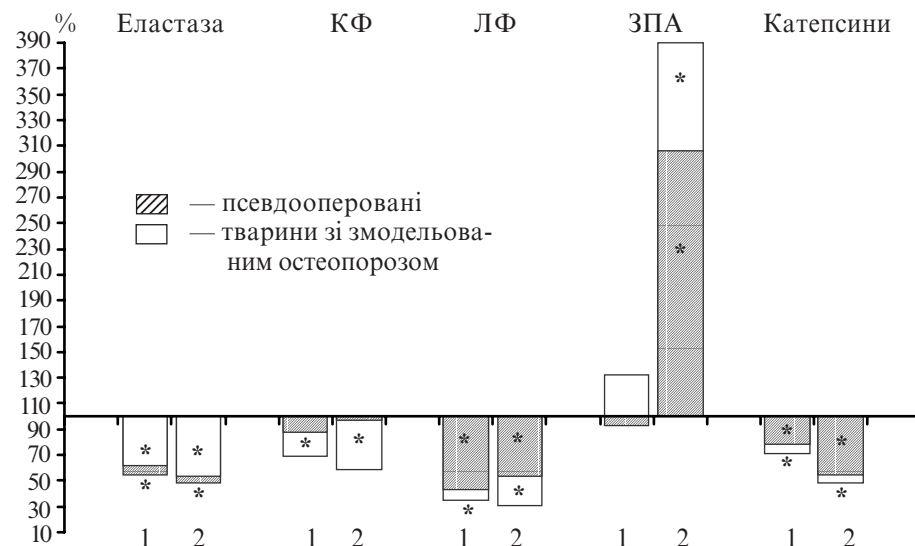


Рис. 4. Активність маркерних ферментів кісткової тканини у псевдооперованих тварин та щурів зі змодельованим остеопорозом порівняно зі здоровими тваринами (100 %) через 3 міс:

1 — імплантація без ускладнень;
2 — загоєння кісткового ложа без патології

Примітка. * — відмінності вірогідні щодо показників у здорових тварин, $P < 0,05$.

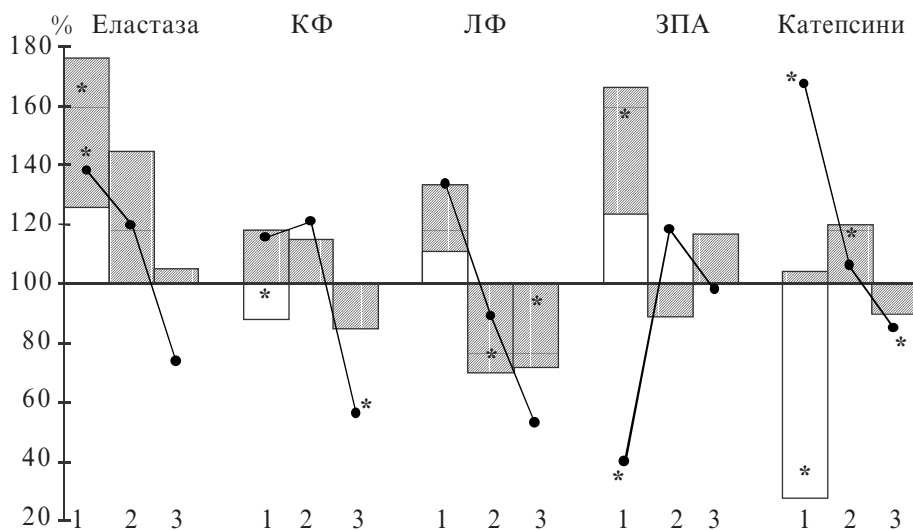


Рис. 5. Активність маркерних ферментів кісткової тканини у щурів через 3 міс порівняно із показниками 3 тиж (100 %):

1 — здорові тварини;
2 — псевдооперовані;
3 — тварини із змодельованим остеопорозом

Примітка. * — відмінності вірогідні щодо показників 3 тиж, $P < 0,05$.

картина, але як у групі псевдооперованих, так і в групі з остеопорозом ЗПА була значно вищою, ніж у контролі (+205,8 і +289,4 % відповідно, $P < 0,001$ для обох варіантів порівняння).

Для виявлення динаміки зміни активності маркерів регенерації кісткової тканини нами було проаналізовано результати, отримані у 3-тижневий та 3-місячний термін (рис. 5).

Можна побачити, що при остеointegraції імплантата без ускладнень у групі здорових тварин з часом збільшувалася активність еластази (+75,4 %, $P < 0,001$), кислої фосфатази (+18,2 %, $P = 0,09$) і незначно — катепсинів (+4,1 %, $P = 0,56$); щодо маркерів остеогенезу, то з часом також зростала активність ЛФ (+33,3 %, $P = 0,08$) і ЗПА (+65,7 %, $P = 0,04$). У групі псевдооперованих також зростала активність усіх маркерів резорбції (еластаза +44,3 %, $P = 0,10$; КФ +14,8 %, $P = 0,13$; катепсини +4,1 %, $P = 0,56$). Проте активність маркерів остеогенезу з часом знижувалася (ЛФ -29,8 %, $P = 0,001$; ЗПА -11,0 %, $P = 0,56$). У групі з остеопорозом з часом активність еластази вірогідно не змінювалася, знижувалася активність КФ (-15,1 %, $P = 0,07$) і катепсинів (-10,0 %, $P = 0,18$); вірогідно знижувалася активність ЛФ (-28,2 %, $P = 0,03$), проте підвищувалася ЗПА (+16,7 %, $P = 0,39$).

При періімплантиті у здорових тварин спостерігалось підвищення активності еластази (+25,4 %, $P = 0,54$), зниження активності КФ (-12,1 %, $P = 0,02$) і катепсинів (-72,4, $P = 0,007$). Активність маркерів утворення кісткової тканини підвищувалась, але невірогідно (ЛФ +10,8 %, $P = 0,72$; ЗПА +23,7 %, $P = 0,54$).

При загоєнні ложа імплантата без ускладнень у групі здорових тварин, як і при нормальній остеointegraції імплантата, підвищувалась активність еластази та КФ, проте також збільшувалась активність катепсинів (+67,2 %, $P < 0,001$); активність ЛФ зростала, проте ЗПА вірогідно знижувалася порівняно з

3-тижневим рівнем (-60,1 %, $P < 0,001$). У групі псевдооперованих щурів з часом підвищувалась активність усіх маркерів резорбції, активність ЛФ знижувалася, проте ЗПА зростала на 18,2 % ($P = 0,38$). У групі тварин з остеопорозом у подальшому знижувалася активність усіх маркерів остеогенезу, крім ЗПА, що залишалася на рівні 3 тиж.

Отже, перебіг процесів остеогенезу й ускладнень, що виникають при цьому, різняться залежно від вихідного стану кісткової тканини. Дослідження маркерів остеогенезу виявилось досить інформативним для визначення цих розбіжностей, у тому числі для фіксування динаміки перебігу періімплантиту в умовах системного змодельованого остеопорозу. Застосування цього методу в експерименті разом із морфологічним дослідженням, на наш погляд, допоможе комплексній оцінці патернів регенерації кісткової тканини.

Висновки

1. В експерименті під час імплантації в умовах системного остеопорозу розвивається значна кількість ускладнень, що полягають у деструкції кісткової тканини, зумовленої запальним процесом.

2. Через 3 тиж після операції розвиток періімплантиту в групі тварин з остеопорозом супроводжувався чималим пригніченням активності всіх маркерів остеогенезу.

3. За 3 міс після імплантації активність усіх досліджуваних маркерів продовжувала знижуватися, проте спостерігалось неабияке підвищення ЗПА, що свідчить про прогресування запального процесу та деструкцію кісткової тканини.

4. Використання маркерів регенерації кісткової тканини в експерименті дозволяє виявити комплексну картину регенерації кісткової тканини залежно від її вихідного стану.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Експериментальний остеопороз* / В. Фролькис, В. Поворожнюк, О. Евтушенко, Н. Григорьева // *Doktor*. — 2003. — № 6. — С. 48-52.
2. *Visser L., Blouf E. R.* The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase // *Biochem. of biophys. Acta*. — 1972. — Vol. 268, N 1. — P. 275-280.
3. *Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л.* Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатазы слюны // *Лабор. дело*. — 1973. — № 10. — С. 624-625.
4. *Барабаш Р. Д., Левицкий А. П.* Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе // *Бюл. exper. биол.* — 1973. — № 8. — С. 65-67.
5. *Anson M. L.* The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin // *J. Gen. Physiol.* — 1938. — Vol. 22, N 2. — P. 79-88.
6. *Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С.* Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть I. Резорбция кости // *Клин. лаб. диагностика*. — 1999. — № 1. — С. 8-15.
7. *Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С.* Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Часть II. Образование кости // *Там же*. — № 4. — С. 11-17.
8. *Франке Ю., Рунге Г.* Остеопороз: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1995. — 304 с.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 08210;
- для індивідуальних передплатників — 08207

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

УДК 616-007.274-089:612-092.9

В. Є. Вансович, канд. мед. наук, доц., **В. К. Напханюк**, д-р біол. наук, проф.

РОЗПОДІЛ ФЕНОТИПІВ ГАПТОГЛОБІНУ В ПАЦІЄНТІВ ЗІ СПАЙКОВОЮ ХВОРОБОЮ ОЧЕРЕВИНИ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-007.274-089:612-092.9

В. Е. Вансович, В. К. Напханюк

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПОВ ГАПТОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТОВ СО СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНЬЮ БРЮШИНЫ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Исследовано распределение фенотипов гаптоглобина у хирургических больных со спаечной болезнью и без ее проявлений. Установлено, что у хирургических больных без признаков чрезмерного спайкообразования распределение фенотипов гаптоглобина не отличается от такового у здоровых людей. У пациентов со спаечной болезнью достоверно чаще встречался фенотип гаптоглобина 1-1, а фенотип гаптоглобина 2-1 и 2-2 у больных со спаечной болезнью — с такой же частотой, как и у больных без признаков чрезмерного спайкообразования.

Ключевые слова: брюшина, спайки, гаптоглобин.

УДК 616-007.274-089:612-092.9

V. Ye. Vansovich, V. K. Napkhanyuk

DISTRIBUTING OF HAPTOGLOBIN PHENOTYPES IN PATIENTS WITH PERITONEAL COMMISSURES

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Distributing of haptoglobin phenotypes in patients with peritoneal commissures and without its manifestations was explored. It was established that distributing of haptoglobin phenotypes in surgical patients without signs of excessive commissural process does not differ from that one in healthy people. There is the haptoglobin phenotype 1-1 for certain more frequent in patients with peritoneal commissures. The haptoglobin 2-1 and 2-2 phenotype is met with the same frequency both in patients with peritoneal commissures and patients without the signs of excessive commissural process.

Key words: peritoneum, adhesion, haptoglobin.

Вступ

Однією з найактуальніших проблем сучасної хірургії залишається спайкова хвороба очеревини [1]. Сьогодні існує велика кількість засобів запобігання її розвитку, які ґрунтуються на різних патогенетичних механізмах надмірного спайкоутворення в черевній порожнині [2]. Переважно вони спрямовані на зменшення травматизації очеревини при оперативних втручаннях [3; 4], відмежування ушкоджених серозних поверхонь [5], зменшення виразності запальної реакції в зоні оперативного втручання тощо [6].

Поруч з цим існують методи прогнозування можливості виникнення спайкової хвороби, визначення індивідуальної схильності до надмірного спайкоутворення [6; 7]. Однак жоден із запропонованих методів не дозволяє кардинально вирішити питання профілактики спайкової хво-

роби та стабілізувати зростання кількості хворих на спайкову хворобу очеревини. Можливо, в таких умовах є доцільним спрямувати увагу на розробку методів визначення схильності до спайкоутворення за генетично детермінованими особливостями метаболічних процесів і, виходячи з цього, здійснювати профілактичні заходи у кожного хворого індивідуально.

Нині відомий механізм виникнення спайки як сполучнотканинного утворення. Різноманітні за природою фактори, які ушкоджують очеревину, ініціюють послідовні зміни у межах запальнорепаративної реакції, що насамкінець призводить до утворення спайок у черевній порожнині [6]. Тому перспективним, на нашу думку, може бути дослідження фенотипів гаптоглобіну у хірургічних хворих, зокрема при спайковій хворобі очеревини, адже гаптоглобін здатен зменшувати інтенсивність деструктивних процесів у сполучній тканині, брати участь

в її репарації та дезінтоксикації продуктів розпаду [8; 9].

Метою нашої роботи було дослідження частоти фенотипів гаптоглобіну у хірургічних хворих зі спайковою хворобою очеревини та без неї.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на базі хірургічного відділення міської клінічної лікарні № 2 м. Одеси. Розподіл фенотипів гаптоглобіну досліджено у 20 донорів, а також у 35 хірургічних хворих, розділених на дві групи. До першої групи увійшли 15 пацієнтів, госпіталізованих до клініки з ознаками гострої кишкової непрохідності та наявністю лапаротомії в анамнезі. Внаслідок проведеного обстеження, консервативного й оперативного лікування встановлена спайкова етіологія непрохідності.

До групи порівняння увійшли 20 хворих, які мали в анамнезі оперативні втручання з приводу гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини. Усім пацієнтам даної групи виконано планові операції з приводу жовчнокам'яної хвороби. Під час оперативного втручання не виявлено ознак спайкової хвороби.

Гаптоглобін сироватки крові розділяли на фракції за допомогою електрофорезу сироватки крові в поліакриламідному гелі за Devis [10]. Перед електрофорезом додавали надлишкову кількість гемоглобіну [11]. Гемоглобін-гаптоглобінові ділянки виявляли за допомогою бензидину та перекису водню [12]. Вірогідність відмінностей у досліджуваних групах оцінювали за допомогою критерію χ^2 [13].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що у 50 % здорових людей у сироватці крові виявляється гаптоглобін типу 2-1, у 35 % — 2-2 і у 15 % — 1-1. У 10 % пацієнтів без над-

мірного спайкоутворення в черевній порожнині визначили фенотип гаптоглобіну типу 1-1, у 55 % — гаптоглобін типу 2-1, а фенотип гаптоглобіну 2-2 — у 35 % хворих (таблиця). Отже, характер розподілу фенотипів гаптоглобіну у здорових людей та хірургічних хворих без спайкової хвороби не відрізнявся.

У 60 % пацієнтів, прооперованих з приводу гострої кишкової непрохідності спайкової етіології, виявлено гаптоглобін типу 1-1, тимчасом як гаптоглобіни типів 2-1 і 2-2 — відповідно у 33,3 і 6,7 % випадків. Гаптоглобін типу 2-1 і гаптоглобін типу 2-2 виявляються практично з однаковою частотою у пацієнтів зі спайковою хворобою та без її проявів. Втім, серед хворих із гострою кишковою непрохідністю спайкової етіології статистично вірогідно більше було носіїв фенотипу гаптоглобіну 1-1 порівняно зі здоровими людьми ($\chi^2 = 5,84$) і хірургічними хворими без надмірного спайкоутворення у черевній порожнині ($\chi^2 = 7,76$).

Виходячи з отриманих результатів, можна припустити, що одним із факторів, які сприяють розвитку надмірного спайкоутворення в черевній порожнині при травматизації очеревини, є наявність у сироватці крові гаптоглобіну 1-1.

Як відомо, процес утворення зрощень, від моменту випадіння фібрину до формування спайки як сполучнотканинного утворення, відбувається протягом 21 доби [6], за кількома стадіями. Отже, в першу чергу виразність спайкового процесу може залежати від індивідуальних особливостей метаболізму сполучної тканини. При цьому можуть мати значення як функціональна активність клітин сполучної тканини, так і стан волокон й основного аморфного компонента міжклітинної речовини. Заслужують на увагу й інформативно-регуляторна роль колагену в клітинних і тканинних взаємодіях та локальна клітинна регуляція, а також регуляція за допомогою продуктів розпаду клітин і міжклітинного матриксу, які спрямовані на підтримку гомеостазу сполучної тканини. Нарешті, враховуючи гістологічну будову серозних оболонок, за фізіологічних умов і при травматизації очеревини ключову роль у функціонуванні та регенерації очеревини відіграють епітеліо-мезенхімні взаємовідношення [14].

За таких умов ключове значення може мати здатність гаптоглобіну брати участь у процесах знешкодження продуктів розпаду сполучної тканини, зменшенні її деструкції завдяки пригніченню активності катепсину В [8; 9].

Можливо, різним фенотипам гаптоглобіну зазначені властивості притаманні в різній мірі, внаслідок чого відзначається різний вплив на патологічні процеси у сполучній тканині, що призводить до створення умов, за яких зростає схильність до спайкоутворення за наявності фенотипу гаптоглобіну 1-1 у сироватці крові.

Таблиця

Частота фенотипів гаптоглобіну у хірургічних хворих

Група	Кількість хворих у групі	Фенотипи гаптоглобіну		
		Нр 1-1	Нр 2-1	Нр 2-2
Донори	20	3	10	7
Пацієнти без спайкової хвороби	20	2* ¹⁾	11* ¹⁾	7* ¹⁾
Пацієнти зі спайковою хворобою	15	9	5* ¹⁾ , * ²⁾	1* ¹⁾ , * ²⁾

Примітка. *¹⁾ — $P > 0,05$ порівняно з донорами; *²⁾ — $P > 0,05$ порівняно з пацієнтами без спайкової хвороби.

На підставі викладеного вище можна зробити висновок, що наявність фенотипу гаптоглобіну 1-1 слід вважати фактором ризику надмірного спайкоутворення при травматизації очеревини.

Перспективи подальших досліджень. Потрібно вивчити механізми, які лежать в основі взаємозв'язку між типом гаптоглобіну та розвитком надмірного спайкоутворення в черевній порожнині при травматизації очеревини, що створить умови для розробки методів прогнозування та цілеспрямованої профілактики спайкової хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Афанасьев С. В.* Медико-експертна допомога хворим та інвалідам зі спайковою хворобою черевної порожнини // Шпит. хірургія. — 2003. — № 4. — С. 18-22.
2. *Профилактика* спаечной болезни брюшной полости / А. А. Воробьев, А. Г. Бебуришвили, Е. Е. Писарева и др. // Хирургия. — 1998. — № 3. — С. 65-68.
3. *Дикий О. Г.* Роль лапароскопии в диагностике та лікуванні спайкової хвороби органів черевної порожнини // Хірургія України. — 2004. — № 3. — С. 18-20.
4. *Малоинвазивные технологии* в диагностике и лечении болевой формы спаечной болезни / А. Г. Бебуришвили, И. В. Михин, А. А. Воробьев и др. // Вестник хирургии. — 2004. — Т. 163, № 2. — С. 38-40.
5. *Применение* противоспаечного барьера интерсид (ТС7) при гинекологических реконструктивно-пластических операциях / О. А. Мынбаев, Л. В. Адамян, Н. А. Радченко, А. В. Решетько // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 3. — С. 47-51.
6. *Воробьев А. А., Бебуришвили А. Г.* Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. — Волгоград: Гос. учреждение «Издатель», 2001. — 240 с.
7. *Покидько М. І., Феджага І. П.* Клінічні та експериментальні основи прогнозування спайкової хвороби очеревини // Шпит. хірургія. — 2001. — № 3. — С. 84-87.
8. *Логинов А. С., Крель П. Е., Гинтер Е. К.* Частота фенотипов гаптоглобина у больных с хроническими активными заболеваниями печени // Терапевт. архив. — 1980. — № 7. — С. 43-46.
9. *Клиническое* руководство по лабораторным тестам / Под ред. Н. У. Тица. — М.: ЮНИМЕД-прес, 2003. — 960 с.
10. *Davis B. G.* Disc electrophoresis-II. Method and application to human serum proteins // Annals New York Academy of Sciences. — Vol. 121. — P. 404-427.
11. *Осина Н. А.* Унификация результатов электрофореза белков сыворотки крови в полиакриламидном геле // Лаб. дело. — 1982. — № 8. — С. 463-466.
12. *Маурер Г.* Диск-электрофорез. — М.: Мир, 1971. — 247 с.
13. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
14. *Серов В. В., Шехтер А. Б.* Соединительная ткань. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, канд. мед. наук, доц.,

В. И. Кресюн, чл.-кор. АМНУ, д-р мед. наук, проф.

ВАЗОДИЛАТАТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФОСФОНАТОВ ГЕРМАНИЯ С БИОЛИГАНДАМИ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, В. И. Кресюн

ВАЗОДИЛАТАТОРНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТІВ ГЕРМАНІЮ З БІОЛІГАНДАМИ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Наведено дані експериментального дослідження вазодилаторної активності похідних дифосфонатів германію з різними біолігандами — МІГУ-4 (з нікотиновою кислотою), МІГУ-5 (з нікотинамідом), МІГУ-6 (з магнієм). Дослідження довели, що всі сполуки виявляли дилаторний ефект на моделі ізольованого препарату грудного відділу аорти щурів, однак найбільш виражена і статистично вірогідна дія властива МІГУ-6. На препаратах з інтактним ендотелієм МІГУ-6 також спричинював зниження амплітуди скорочення. На фоні деендотелізації препаратів судин вазодилаторний ефект МІГУ-6 не реєструвався, що свідчить про його ендотелій-залежну природу.

Ключові слова: дифосфонати германію, біоліганди, вазодилаторна активність, тварини, препарати судин.

UDC 615.225.2:615.31:547.419.5

V. V. Godovan, V. I. Kresyun

VASODILATING ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF GERMANIUM DIPHOSPHONATES WITH BIOLIGANDS

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

In the article one can see data regarding experimental investigation of vasodilating activity of the derivatives of germanium diphosphonates with bioligands — MIGU-4 (with nicotinic acid), MIGU-5 (with nicotinamide), and MIGU-6 (with magnesium). It was found that all compounds had dilatory effect at the model of isolated thorax aorta of rats, but MIGU-6 had the most significant statistically-proved one. At the model of non-lesional endothelium, MIGU-6 also led to the decrease of contraction amplitude. After de-endothelization of the vessels sample effect of MIGU-6 wasn't registered that suggests endothelium-dependent origin of this effect.

Key words: germanium diphosphonates, bioligands, vasodilating activity, animals, preparation of vessels.

Поиск, синтез и фармакологическое изучение новых биоактивных веществ (БАВ) оригинальной химической структуры — важная задача создания лекарственных средств. В работе изучалось влияние новых производных германиевой соли дифосфоновой кислоты с никотиновой кислотой (МИГУ-4), никотинамидом (МИГУ-5) и элементом магнием (МИГУ-6). Известно, что сама никотиновая кислота (НК), никотинамид (НА) и некоторые их производные обладают выраженными вазо- и кардиотропными эффектами, что позволяет их широко при-

менять в лечении сердечно-сосудистой патологии [1]. В свою очередь, германий и его производные есть физиологическими антагонистами натрия, что является действенным мембраностабилизатором клеточных и субклеточных структур [2]. Вне сомнения, эти данные позволили предположить, что новые производные природных метаболитов не станут исключением в этом ряду. Вышеизложенное послужило основанием для углубленного изучения вазодилаторных свойств данных БАВ, что и определило цель нашего исследования.

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены на препаратах грудного отдела аорты, взятых у взрослых крыс-самцов линии Вистар возрастом 16–18 нед и массой 180–220 г. Колечки аорты нормотензивных животных, установленные в проточную термостатируемую ячейку для изолированных органов, омывались в течение 1 ч раствором Кребса с нагрузкой покоя 1500 мг. Такая нагрузка позволяет добиться максимальной силы сокращений сосудистых препаратов грудного отдела аорты нормотензивных животных. Перфузия сосудов физиологическим раствором осуществлялась со скоростью 1,5 мл/мин*. Эксперименты на сосудах проводились при 35 °С в модифицированном растворе Кребса следующего состава в миллимолярных (мМ/л) концентрациях: NaCl — 133; KCl — 4,7; NaHCO₃ — 16,3; NaH₂PO₄ — 1,38; CaCl₂ — 2,5; MgCl₂ — 1,2; глюкоза — 7,8; pH раствора — 7,4.

Для приготовления гиперкалиевого (60 мМ/л) раствора соответствующее количество ионов Na⁺ заменялось ионами K⁺. В установке применена двухступенчатая автоматическая система термостабилизации TS-2, обеспечивающая предварительный подогрев перфузирующего раствора и поддержку температуры в проточной ячейке. Обе ступени оборудованы системами обратной связи, состоящими из термодатчиков, усилителей разбаланса с установкой необходимой температуры и нагревательных элементов. Точность поддержания температуры буферного раствора составляет ±0,1 °С в диапазоне от +27 до +37 °С при колебаниях температуры окружающей среды от +18 до +30 °С и рабочем объеме камеры, равном 0,65 мл.

В данном разделе работы изучались реакции сосудов в режиме, близком к изометрическому, что создавало ряд преимуществ. Только в этих условиях, когда сокращения начинаются от оптимального уровня исходного напряжения и мышца растянута приблизительно в 1,5 раза, мышечная сила может достичь своего максимума [3; 4]. Учитывая, что сосудистые препараты в исходном состоянии обладают слабо выраженным базальным тонусом, исследования проводились на фоне предварительного сокращения гладкомышечного компонента (ГМК) грудного отдела аорты нормотензивных крыс гиперкалиевым раствором (содержание ионов калия 60 мМ/л). Тоническое напряжение ГМК аорты при воздействии исследуемых химических соединений вычислялось в процентах по отношению к заданному уровню их активации (плато гиперкалиевой контрактуры), который принимался за 100 %. Сократительная активность препаратов регистрировалась с помощью механоэлектрического преобразователя FTS0,1.

*Исследование выполнялись в ИФТ АМН Украины.

Запись сокращений проводили на самописце ЛКВ-120 в прямоугольной системе координат.

Влияние БАВ на сосудистый тонус в остром эксперименте изучалось классическим кровяным методом при внутривенном их введении в среднетерапевтической дозе 34 мг/кг у кошек на фоне барбитуратового наркоза (этамил-натрия). Определялось систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное кровяное давление (АКД) [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Первоначальной задачей было изучение влияния синтезированных БАВ (соответственно МИГУ-4, МИГУ-5 и МИГУ-6 в растворах) в возрастающих концентрациях (10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ М/л) на изолированные препараты грудного отдела аорты крыс. Эти препараты находились в фазе сокращения, развивающегося в результате аппликации раствора Кребса с повышенным до 60 мМ/л содержанием ионов калия.

Установлено, что соединения МИГУ-4 и МИГУ-5 проявили дилататорный эффект, однако он был незначительным (статистически недостоверным) и развивался лишь при относительно высоких концентрациях БАВ (рис. 1). Наиболее выраженной вазодилататорной активностью обладала субстанция МИГУ-6. Так, в концентрации 10⁻⁴ М/л она приводила к отчетливо выраженной вазодилатации изолированного сегмента грудного отдела аорты — в среднем на (38,3±5,2) % от максимальной амплитуды (плато) гиперкалиевой контрактуры (P<0,05, n=12).

Полученный результат поставил чрезвычайно важный, с точки зрения понимания механизмов действия новых БАВ, вопрос: с чем связана эта активность? Как известно, сам германий, никотиновая кислота (МИГУ-4) и, в мень-

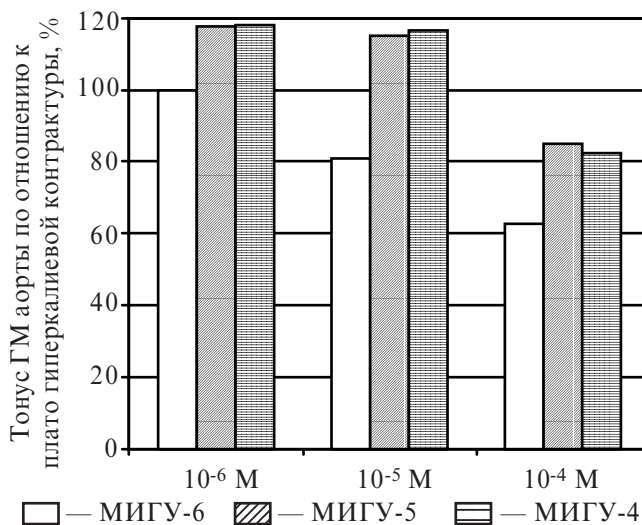


Рис. 1. Изменение тонуса гладких мышц (ГМ) аорты крысы при воздействии дифосфонатов германия в возрастающих концентрациях

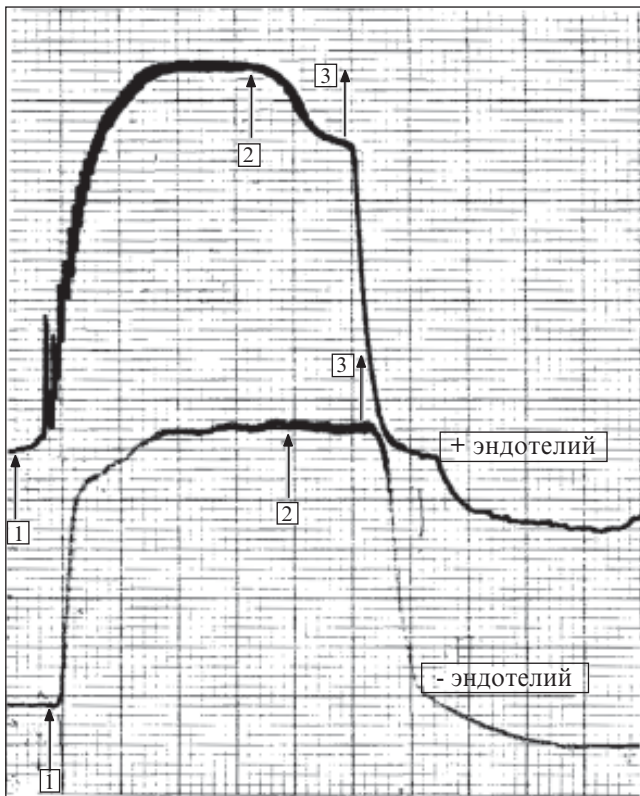


Рис. 2. Влияние МИГУ-6 на интактные и деэндотелизированные препараты грудного отдела аорты крысы: 1 — норэпинефрин (10^{-6} М/л); 2 — норэпинефрин (10^{-6} М/л) + МИГУ-6 (10^{-5} М/л); 3 — инкубационный раствор

шей степени, никотинамид (МИГУ-5) обладают вазодилаторным действием [1; 2]. Вместе с тем, на данной модели наибольшую активность проявил дифосфонат германия с магнием (МИГУ-6). В связи с этим для выяснения механизма вазодилаторного действия МИГУ-6 были проведены опыты на деэндотелизированных сосудистых препаратах. Тестом на сохранность и функциональную активность эндотелия служила реакция сосуда, активированного

предварительно норэпинефрином, на добавление в буферный раствор ацетилхолина в концентрации 10^{-6} М.

Хорошо известно [6; 7], что добавление ацетилхолина в буферный раствор в концентрации 10^{-6} М/л приводит к расслаблению активированных норэпинефрином (10^{-6} М/л) интактных изолированных сосудистых препаратов с функционирующим эндотелием в среднем на 60–80 %. В наших опытах вызванное ацетилхолином эндотелий-зависимое расслабление гладких мышц аорты составляло в среднем ($72,7 \pm 6,9$) %. Такие препараты (с интактным эндотелием) реагировали на добавление в буферный раствор МИГУ-6 в концентрации 10^{-5} М/л расслаблением, амплитуда которого составляла в среднем ($21,2 \pm 3,7$) % от максимальной амплитуды сокращения, вызванного норэпинефрином ($P < 0,05$, $n=11$, рис. 2).

После деэндотелизации дилататорный эффект МИГУ-6 не регистрировался, что свидетельствует об его эндотелий-зависимой природе. Важно отметить, что амплитуда вызываемого МИГУ-6 расслабления гладких мышц была заметно больше выражена у мышц, активированных хлористым калием, чем у сосудистых препаратов, активированных норэпинефрином. Согласно утверждению группы авторов [8], этот факт свидетельствует о том, что потенциал-управляемые кальциевые каналы в плазматической мембране гладкомышечных клеток сосудов более чувствительны к вазодилаторным соединениям, синтезируемым эндотелием, чем рецептор-управляемые кальциевые каналы, связанные с освобождением внутриклеточного депонированного кальция.

Таким образом, соединение МИГУ-6 обладает отчетливо выраженной дилататорной активностью, которая обусловлена, по-видимому, активацией эндотелия с последующим синтезом и высвобождением эндогенных вазодила-

Таблица

Влияние МИГУ-4 и МИГУ-6 на артериальное кровяное давление кошек в остром эксперименте, $M \pm m$, мм рт. ст., $n=9$

Условие эксперимента	Контроль (интактные)		МИГУ-4		МИГУ-6	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Исходное	149,8±6,4	144,2±6,6	149,8±6,4	144,2±6,6	149,8±6,4	144,2±6,6
Время после введения БАВ						
1 ч	150,2±6,0 +0,3 %	140,4±5,5 -2,6 %	125,0±8,2* -16,6 %	118,0±8,5* -18,2 %	120,4±4,1* -19,6 %	115,5±6,5* -19,9 %
2 ч	148,1±7,2 -1,1 %	139,5±5,0 -3,3 %	117,8±9,8* -21,4 %	112,7±9,1* -21,9 %	115,5±4,5* -22,9 %	107,5±4,7* -25,5 %
3 ч	140,0±6,2 -6,6 %	135,0±4,9 -6,4 %	110,5±5,1* -26,2 %	100,5±4,2* -30,3 %	109,9±6,1* -26,6 %	102,3±4,0* -29,1 %
4 ч	143,3±6,0 -4,3 %	137,0±5,0 -5,0 %	139,0±6,2 -7,2 %	130,1±4,2 -9,8 %	129,0±7,2 -13,9 %	127,2±6,1 -11,8 %

Примечание: * — значения ($P < 0,05$) в сравнении с контролем.

таторов либо регуляцией проницаемости клеточных мембран, что свойственно для БАВ производных дифосфоновых кислот [9].

Для доказательства данного предположения была проведена серия экспериментов с изучением влияния МИГУ-4 и МИГУ-6 на тонус сосудов у кошек в остром эксперименте при системном их введении (внутривенно, в среднетерапевтической дозе 34 мг/кг массы). Как показали исследования (таблица), у интактных наркотизированных животных, в пределах 4 ч наблюдения, АКД практически не изменялось. Введение изучаемых БАВ приводило к статистически достоверному снижению АКД к концу 1-го часа эксперимента, которое продолжало снижаться и достигало наибольшей величины снижения к 3-му часу исследования. К 4-му часу наблюдения АКД выравнивалось в сравнении с контролем, хотя исходных величин не достигало. Сравнивая влияние МИГУ-4 и МИГУ-6 на АКД, следует отметить, что по силе своего действия они практически не отличались.

Таким образом, при системном введении (внутривенно) МИГУ-4 и МИГУ-6 наблюдалось в одинаковой степени выраженности достоверное снижение АКД у подопытных животных. В то же время на модели изолированного сосуда МИГУ-6 оказывал достоверный вазодилаторный эффект, а МИГУ-4 таким не обладал. Более того, на деэндотелизированном препарате эффект МИГУ-6 не регистрировался. Полученные на различных моделях противоречивые данные требуют дальнейшего изучения механизмов действия синтезированных БАВ.

Выводы

1. Проведенные исследования показали, что все изученные БАВ проявляли дилаторный эффект на модели изолированного препарата грудного отдела аорты крыс. Если в действии МИГУ-4 и МИГУ-5 отмечалась только тенденция к вазодилаторному эффекту, то МИГУ-6 в концентрации 10^{-4} М/л приводил к статистически достоверной вазодилатации (в среднем $(38,3 \pm 5,2)$ % от максимальной амплитуды гиперкалиевой контрактуры).

2. На препаратах с интактным эндотелием добавление в буферный раствор МИГУ-6 в концентрации 10^{-5} М/л приводило к снижению амплитуды сокращения (в среднем на $(21,2 \pm 3,7)$ %, $P < 0,05$ от максимальной амплитуды сокращения, вызванного норэпинефрином).

3. На фоне деэндотелизации препаратов сосудов вазодилаторный эффект МИГУ-6 не регистрировался, что свидетельствует об его эндотелий-зависимой природе.

4. Изучение влияния МИГУ-4 и МИГУ-6 на тонус сосудов у кошек в остром эксперименте

при их системном введении показало, что оба БАВ статистически достоверно снижали АКД, наиболее выражено — к 3-му часу наблюдения. На данной модели эксперимента по силе гипотензивного действия МИГУ-4 и МИГУ-6 не отличались.

5. Противоречивые результаты влияния МИГУ-4 и МИГУ-6 на сосудистый тонус на различных моделях требуют дальнейшего углубленного изучения их механизмов действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. — В 2-х томах. — 15-е изд., новое. — М.: Изд-во «Новая Волна», 2004.

2. *Биологическая активность соединений германия* / Э. Я. Лукевич, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Мироснов. — Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.

3. *Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц*: Пер. с англ. / Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт, Р. Деринг. — М.: Мир, 1983. — 208 с.

4. *Pegram B. L.* The portal vein as a model for resistance vessels. Vascular neuroeffector mechanisms. — N. Y.: Raven, 1980. — 200 p.

5. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації* / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

6. *Soloviev A., Parshikov A., Stefanov A.* Evidence for the involvement of protein kinase C in development of endothelium-dependent vascular responses in spontaneously hypertensive rats // *J. of Vasc. Res.* — 1998. — N 35. — P. 325-331.

7. *Mechanisms of endothelial dysfunction after ionized radiation: selective impairment of the nitric oxide component of endothelium-dependent vasodilation* / A. Soloviev, S. Tishkin, A. Parshikov et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — N 138. — P. 837-844.

8. *Effects of Nitric Oxide Donors on a Type Vascular Smooth Muscle Preactivation* / V. Lehen'ky, S. Zelensky, A. Stefanov, A. Soloviev // *Cardiovasc. Toxicol.* — 2002. — N 2. — P. 151-160.

9. *Оксиэтилендифосфоновая кислота и ее применение* / М. И. Кабачник, Н. М. Дятлова, Т. Е. Медведь и др. // *Хим. пром-сть.* — 1995. — № 4. — С. 14-18.

УДК 615:547.419.5:612-092.9

К. Ф. Шемонаєва, канд. мед. наук, доц.,

Г. Г. Відавська канд. мед. наук, доц., О. О. Кирилюк

ОСНОВНІ ПАРАМЕТРИ ЕКСКРЕЦІЇ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНАМІДОМ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615:547.419.5:612-092.9

Е. Ф. Шемонаева, А. Г. Видавская, А. А. Кирилюк

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭКСКРЕЦИИ КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНАМИДОМ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучена экскреция координационного соединения германия с никотиномидом (МИГУ-2). После однократного внутрибрюшинного введения МИГУ-2 выводился преимущественно с мочой. За 48 ч выделилось 74,98 % германия от введенной дозы, из них 53,01 % с мочой и 21,97 % с калом. В фекалиях германий определялся только в течение 48 ч. За 120 ч выделилось 85,00 % вещества от введенной дозы, из них 63,03 % с мочой и 21,97 % с фекалиями. Исследованиями не выявлено органов или тканей, кумулирующих германий.

Ключевые слова: германий, координационные соединения, фармакокинетика, экскреция.

UDC 615:547.419.5:612-092.9

K. F. Shemonayeva, A. G. Vidavska, O. O. Kyrylyuk

THE MAIN PARAMETERS OF EXCRETION OF A COORDINATION COMPOUND OF GERMANIUM WITH NICOTINAMIDE

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The excretions of the coordination compound of germanium with nicotinamide (MIGU-2) was studied. After single-valued intraperitoneal introduction the compound was excreted mainly by urine. 74.98 % of germanium from introduced dose was excreted during 48 hours, out of 53.01 % by urine and 21.97 % by faces. Germanium was determined in the faces only during 48 h. 85.00 % of introduced dose was excreted during 120 h, out of 63.03 % by urine and 21.97 % by faces. Studies did not determinate organs and tissues, which accumulated germanium.

Key words: germanium, coordination compound, pharmacokinetics, excretion.

Пошук нових ефективних і безпечних лікарських засобів привів до створення біологічно активних речовин на основі германію. Цей елемент був вибраний не випадково, оскільки його сполуки мають високу фармакологічну активність і низьку токсичність [1]. Перспективним напрямком пошуку вважається синтез координаційних сполук металів з біолігандами — природними метаболітами. Дослідженнями доведено, що для координаційних сполук характерне зниження гострої токсичності порівняно з обома суб'єктами комплексоутворення: іоном металу і біоліганду [2]. Синтез нових метаболічних біологічно активних речовин (БАР) є прицільним і дає можливість одержати сполуки із заданою фармакологічною активністю, причому сполука може перевершувати за силою ефекти вихідних компонентів.

На кафедрі загальної та клінічної фармакології ОДМУ та кафедрі органічної хімії і полімерів ОНУ ім. І. І. Мечникова синтезована і вивчена координаційна сполука германію з нікотинамідом (МИГУ-2). Вивчення фармакодинаміки показало, що МИГУ-2 є фармакологічно активною і водночас малотоксичною речовиною, виявляє нейротропну активність, а також

мембранопротекторні властивості [3; 4]. Залежно від дози сполука має транквілізуючі, протисудомні, міорелаксантні, антиагресивні, седативні та ноотропні властивості [5]. На моделі токсичного гепатиту проявляє гепатозахисну дію [6; 7]. Важливою особливістю є те, що вона при високій фармакологічній активності вирізняється низькою токсичністю (при внутрішньочеревиному введенні $LD_{50} = 2100$ мг/кг) [7]. Висока фармакологічна активність та низька токсичність зумовили її подальше вивчення для впровадження в клінічну практику.

Обов'язковим етапом доклінічного вивчення майбутнього лікарського засобу є вивчення його фармакокінетики та визначення фармакокінетичних параметрів [8; 9]. Експериментальні дослідження дають можливість одержати цінну інформацію про особливості абсорбції, розподілу й елімінації сполуки в організмі тварин і є необхідною умовою, яка передусє клінічним дослідженням. Інформація, отримана при вивченні особливостей кінетики, є основою для розробки раціональної фармакотерапії. Особлива увага приділяється вивченню екскреції сполуки, її здатності до кумуляції.

Мета роботи — вивчення процесів екскреції МИГУ-2 з організму щурів.

Кінетика вмісту германію в екскрементах щурів після введення МІГУ-2 (37,5 мг/кг германію), мкг/мл (мкг/г), n=9

Час, год	Сеча	Кал	Сумарне виділення
24	2038,42±245,02	593,91±79,40	2632,33±324,95
48	1006,78±140,95	668,18±96,25	1674,96±234,82
72	390,52±52,37	0	390,52±52,37
96	185,13±18,90	0	185,13±18,90
120	0	0	0
Усього	3620,85±506,91	1262,09±167,11	4882,94±743,67

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 140–160 г. Сполуку вводили одноразово внутрішньочеревинно з розрахунку 37,5 мг/кг германію. Після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-2 щурів утримували в обмінних клітках. Сечу та фекалії збирали протягом п'яти діб в один і той же час. Вміст комплексу визначали за германієм екстракційно-фотометричним методом [10].

Попередньо, згідно із запропонованою нами методикою, проводили підготовку проб, яка полягала в гомогенізації тканин у сильно лужному середовищі за рахунок гідролізу фосфоліпідів [10]. Отримані дані обробляли статистично з використанням математичного аналізу за загальноприйнятими методиками. Аналіз експериментальних даних проводився з використанням напівлогарифмічної залежності концентрації германію від часу [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що найбільш інтенсивно процес екскреції відбувався протягом 48 год, що дозволило виділити цей час як швидку фазу елімінації (табл. 1). Через 24 год із сечею виділилося удвічі більше германію — (2038,42±245,02) і (1006,78±140,95) мкг/мл, відповідно, ніж через 48 год. У наступні інтервали дослідження (72 і 96 год) вміст германію в сечі знижувався в 2,6 (390,52±52,37) мкг/мл і 2,1 разу (185,13±18,90) мкг/мл порівняно з попереднім. Через 120 год германій у сечі не визначався.

У калі германій визначався тільки протягом 48 год, при цьому його концентрація через 24 і 48 год відрізнялася мало — (593,91±79,40) і (668,18±96,25) мкг/г відповідно. Ренальна екскреція переважала над кишковою протягом кожного інтервалу дослідження. Так, через 24 год із сечею виділилося в 13 разів більше германію, ніж із фекаліями — (2650,02±320,91) і (198,96±21,76) мкг/г відповідно. Через 48 год виділення германію із сечею перевищувало виділення з калом у 1,5 разу — (1006,78±140,95) і (668,18±

96,25) мкг/г відповідно. У цілому із сечею виділилося в 2,9 разу більше германію, ніж із фекаліями (3620,85±506,91) і (1262,09±167,11) мкг/г відповідно.

Як відомо, сполуки з молекулярною вагою більше 300 виводяться переважно з калом [8]. Оскільки МІГУ-2 є ліпофільною сполукою, то, мабуть, після уведення вона піддавалася біотрансформації з утворенням водорозчинних метаболітів, які, в основному, виводилися із сечею.

Важливим елементом характеристики елімінації МІГУ-2 з організму є визначення концентрації германію, вираженої у відсотках від уведеної дози або квоти елімінації (рис. 1).

За 24 год із сечею виділилося 35,48 % германію від уведеної дози, а з калом — 10,34 %. Отже, квота елімінації германію в сечі перевищувала аналогічний показник у калі в 3,4 разу. Через 48 год квота елімінації германію з сечею була вища за квоту елімінації з калом у 1,5 разу — 17,53 і 11,63 % відповідно. Через 72 і 96 год із сечею виділилося 6,80 і 3,22 % германію від уведеної дози, тимчасом як у фекаліях германій не виявлявся.

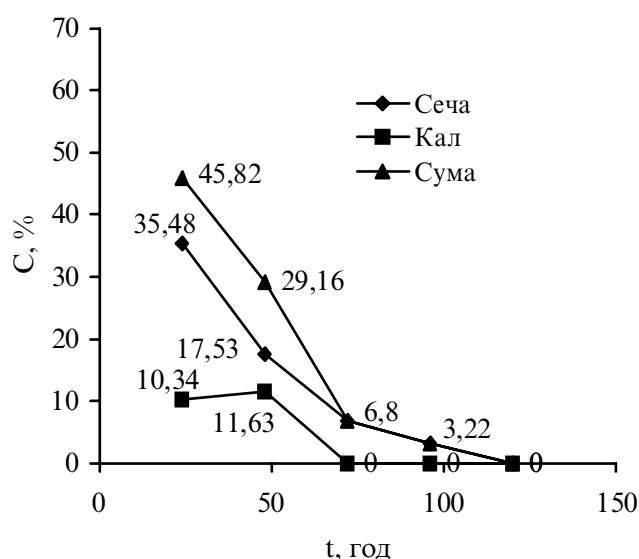


Рис. 1. Кінетика вмісту германію в екскрементах щурів після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-2 (37,5 мг/кг германію) у відсотках від уведеної дози

**Фармакокінетичні параметри виділення МІГУ-2 за германієм
після одноразового внутрішньочеревинного введення (37,5 мг/кг германію)**

Параметри	Сеча	Кал	Сумарне виділення
CL_t , мл/год	$0,02 \pm 0,00$	$0,02 \pm 0,00$	$0,01 \pm 0,00$
$T_{1/2}$, год	$20,50 \pm 2,53$	$141,47 \pm 17,82$	$17,85 \pm 2,23$
AUC^{0-t} , мкг·год·мл	$2425,16 \pm 303,15$	$1876,65 \pm 238,46$	$3420,17 \pm 422,24$
MRT, год	$29,59 \pm 3,74$	$204,14 \pm 25,58$	$25,76 \pm 3,24$
k_e , год ⁻¹	$0,03 \pm 0,00$	$0,005 \pm 0,000$	$0,04 \pm 0,00$

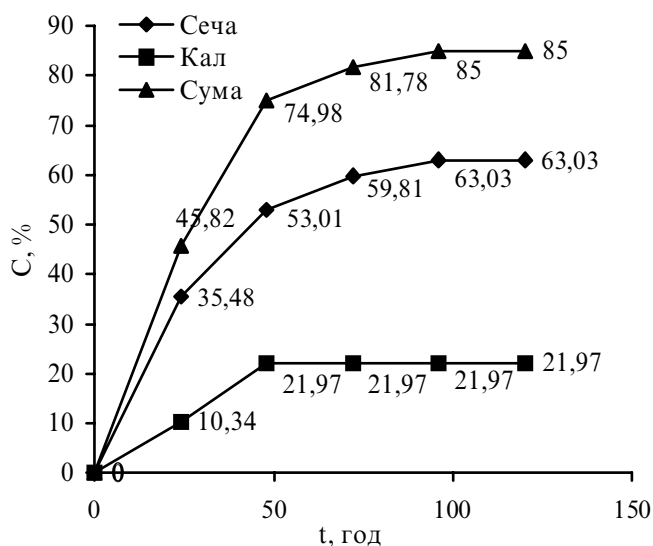


Рис. 2. Графіки кумулятивної екскреції германію (сеча, кал і сума) після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-2 (37,5 мг/кг германію). Абсциса — час у годинах, ордината — концентрація германію у відсотках від уведеної дози

На графіку кумулятивної екскреції германію (рис. 2) видно, що за час експерименту із сечею виділилося 63,03 % германію від уведеної дози, а з калом — тільки 21,97 %. За 5 діб із сечею та фекаліями щурів у сумі виділилося 85 % від уведеної дози германію. Результати експерименту свідчать, що майже вся доза германію, що вводився, виводилася з організму експериментальних тварин протягом 5 діб.

Фармакокінетичні параметри екскреції МІГУ-2 розраховували за германієм модельно незалежним методом. Для розрахунку лінійної регресії використовували модифікацію методу найменших квадратів зважених величин, використовуючи відповідні комп'ютерні програми. Визначали такі фармакокінетичні параметри: кліренс (CL_t), період напіввиведення ($T_{1/2}$), середній час перебування сполуки в організмі (MRT), площа під фармакокінетичною кривою (AUC^{0-t}), константа швидкості екскреції (k_e).

З табл. 2 видно, що параметри процесу виділення германію із сечею та параметри сумарного процесу мали близькі значення. Це пов'язано з тим, що переважало виділення германію із сечею.

Період напіввиведення германію з калом значно перевищував аналогічний показник для сечі ($20,50 \pm 2,53$) і ($141,47 \pm 17,82$) год. Це зумовлювало збільшення середнього часу перебування сполуки в організмі, визначеного за процесом виведення речовини з калом, порівняно з виведенням із сечею ($29,59 \pm 3,74$) і ($204,14 \pm 25,58$) год. Фармакокінетичні параметри процесу виведення сполуки із калом істотно не впливали на сумарні показники. Германій порівняно швидко виводився з організму експериментальних тварин, про що свідчать показники сумарного періоду напіввиведення — ($17,85 \pm 2,23$) год — і середнього часу перебування сполуки в організмі — ($25,76 \pm 3,24$) год. При цьому константа швидкості екскреції сполуки із сечею на порядок перевищувала аналогічний показник для калу.

Висновки

1. Після одноразового внутрішньочеревинного введення МІГУ-2 германій виводився переважно із сечею. Найбільш інтенсивний процес екскреції спостерігався протягом 48 год, коли виділилося 74,98 % германію від уведеної дози, з них 53,01 % із сечею і 21,97 % з калом.
2. Ренальна екскреція переважала над кишковою в кожному інтервалі дослідження, при цьому у фекаліях германій визначався тільки протягом 48 год.
3. За час експерименту виділилося 85,00 % германію від уведеної дози, з них 63,03 % із сечею і 21,97 % з фекаліями.
4. Германій порівняно швидко виводився з організму експериментальних тварин, про що свідчать показники періоду напіввиведення сумарного процесу (17,85 год) і середнього часу перебування сполуки в організмі (25,76 год).
5. Дослідженнями не виявлено органа або тканини — депо повільного обміну речовини, тобто кумулюючих германій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Goodman S. Germanium — the health and life enhancerby. — N. Y.: Dell Publishing, 1998. — 245 p.
2. Поиск и создание новых БАВ в ряду координационных соединений германия с биолгандами / В. В. Годован, В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Б. А. Волощенко // Праці

І Нац. з'їзду фармакологів України «Сучасні проблеми фармакології». — К., 1995. — С. 302-303.

3. Кресюн В. Й., Шандра О. А., Антоненко П. Б. Вплив нових похідних германію на формування умовної реакції активного уникнення // Одес. мед. журнал. — 1998. — № 3. — С. 40-41.

4. *The influence of germanium-containing compounds upon seizure activity.* Prague, Czech republic, 12–17 September, 1999: Abstracts from the 23rd International Epilepsy Congress / V. Kresyun, A. Shandra, L. Godlevsky et al. // *Epilepsia*. — Vol. 40, N 2. — 1999. — P. 126-128.

5. Антоненко П. Б. Нейротропна дія нових БАВ — координаційних сполук германію з біолігандами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2001. — 19 с.

6. Кресюн В. И., Годован В. В., Кресюн Н. В. Гепатопротекторные свойства нового класса координационных соединений германия // *Наук. вісник Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина»*. — 1999. — Вип. 10. — С. 99-100.

7. Годован В. В. Фармакологія гепатозахисної дії нових координаційних сполук германію з біолігандами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1998. — 17 с.

8. *Доклінічне дослідження лікарських засобів* / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак; За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авиценна, 2001. — 527 с.

9. *Фармакокінетика* / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. — Ростов/нД.: Феникс, 2001. — 381 с.

10. *Екстракційно-фотометричне визначення мікроількостей германію у тканинах експериментальних тварин* / Г. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва, І. Й. Сейфуліна та ін. // *Одес. мед. журнал*. — 2000. — № 6 (62). — С. 7-11.

11. *Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели)* / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский и др. — К.: Авиценна, 2002. — 20 с.

УДК 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

Д. Б. Волошенков, канд. мед. наук, О. А. Кашенко

ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ ДИФОСФОНАТА ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, НИКОТИНАМИДОМ И МАГНИЕМ НА АКТИВНОЕ ИЗБЕГАНИЕ У КРЫС

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

Д. Б. Волошенков, О. А. Кашенко

ЕФЕКТИ ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ, НІКОТИНАМІДОМ І МАГНІЄМ НА АКТИВНЕ УНИКАННЯ У ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Одним із частих проявів судомного синдрому є когнітивні зміни, у тому числі мнестичні порушення. У цій роботі досліджували механізми впливу нових БАВ МІГУ-4, -5, -6 на процеси навчання, пам'яті, здобуття навички шляхом формування умовного рефлексу (УР) у тесті активного уникання, а також ефекти зазначених БАВ на опір згасанню умовного рефлексу в тесті з негативним підкріпленням і в умовах застосування блокатора холінергічної передачі — атропіну. Результати досліджень довели, що системне введення даних БАВ чинило ноотропну дію, спричинюючи поліпшення процесів навчання, формування УР у тесті активного уникання.

Ключові слова: судомний синдром, МІГУ-4, МІГУ-5, МІГУ-6, активне уникання, умовний рефлекс.

UDC 615.217.34:547.419:547.419:577.164.15

D. B. Voloshenkov, O. A. Kaschenko

DIPHOSPHONATE GERMANIUM WITH NICOTINIC ACID, NICOTINAMIDE AND MAGNESIUM COMPOUNDS INFLUENCE ON THE ACTIVE AVOIDANCE BEHAVIOR IN RATS

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

We investigated the mechanisms of new MIGU-4, -5, -6 compounds influence on the processes of training, memory, extraction of the experience by the conditional reflex formation in the tests of active avoidance in the present work. Also we studied effects of these compounds on resistance to conditional reflex dying away in the test of the negative confirmation with use M-cholinolitic — atropine. It was shown that systemic administration of MIGU caused nootropic action with improvement of the processes of training, conditional reflex formation in the tests of active avoidance. MIGU-6 induced a dose-dependent impairment of memory in the active avoidance test. Atropine both induced the impairment of memory and potentiated the MIGU-6 amnesic effect.

Key words: seizure syndrome, MIGU-4, MIGU-5, MIGU-6, active avoidance, conditional reflex.

Ранее было показано, что новые производные дифосфоната германия с никотиновой кислотой, никотиномидом и магнием (соответственно МІГУ-4, МІГУ-5 и МІГУ-6) оказы-

вают выраженные нейротропные эффекты, которые проявляются в уменьшении интенсивности тремора и мышечной ригидности [1], а также оказывают противосудорожное действие [2;

3]. Одним из частых проявлений судорожных синдромов есть когнитивные изменения, в том числе мнестические нарушения [4], обусловленные как патологическим процессом, так и применением противоэпилептических препаратов [5; 6]. Поэтому одна из существенных задач в создании новых противоэпилептических препаратов заключается в снижении их побочного действия. Исходя из этого, уже на ранних этапах скрининговых исследований целесообразно выяснить их влияние на процессы обучения и памяти. С другой стороны, представляло интерес исследовать влияние МИГУ-4, -5, -6 на процесс обучения, то есть приобретение навыка, а также на процессы памяти, извлечения навыка, приобретенного в процессе обучения. С этой целью изучалось влияние указанных БАВ на формирование условного рефлекса (УР) в тесте активного избегания, а также эффекты на сопротивление угасанию УР в тесте с отрицательным подкреплением. В отдельной серии экспериментов исследовали возможные механизмы влияния БАВ на процессы памяти, для чего изучали их эффекты в условиях применения блокатора холинэргической передачи — атропина.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 140–160 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовым циклом светлого и темного времени, свободным доступом к пище и воде. Перед началом эксперимента животных приручали, брали в руки на 5 мин 1 раз в день в течение трех дней. Каждая экспериментальная группа включала не менее 8 животных. Аппарат для выработки условного рефлекса представлял собой прямоугольную камеру размером 40x20x40 см с электрифицированным решетчатым полом. К одной из стенок камеры был прикреплен «пьедестал» размером 12x12 см на высоте 10 см от пола. Условным стимулом (УС) служил свет электролампы (100 Вт), подаваемый за 5 с до удара током через решетчатый пол (0,4 мА; 50 Гц; 0,5 с). Обучение проводили в течение трех дней, подавая сочетание УС и безусловного раздражителя на протяжении 5 с. Ежедневно осуществляли 10 сеансов обучения в начале каждой минуты. Регистрировали число взбираний животных на «пьедестал» в ответ на 10 последовательных раздражений. Краткосрочную память изучали через 24 ч после завершения обучения и подсчитывали число сочетаний двух стимулов, необходимое для возникновения рефлекса избегания (когда животное демонстрирует 9 успешных избеганий в ответ на предъявление 10 последовательных УС). Сопротивление угасанию исследовали через 3, 6 и 24 ч после введения БАВ, для чего условные стимулы не сопровождалась безусловными. За 30 мин до

тестирования внутрибрюшинно вводили БАВ. Исследовались 1/80, 1/40 и 1/20 LD₅₀, которые составляли для МИГУ-4 соответственно 4,0; 8,0; 17,0 мг/кг, для МИГУ-5 — 7,0; 14; 28 мг/кг, для МИГУ-6 — 6,0; 11,0; 23,0 мг/кг.

Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили аналогичный объем физиологического раствора. Атропин дозой 1мг/кг (Sigma) вводили внутрибрюшинно за 20 мин до применения БАВ. Результаты обрабатывали с использованием непараметрических методов статистического анализа — теста Крушкаля — Валлиса, сопровождавшегося в случае его соответствия критерию достоверности методом Манна — Уитни с помощью компьютерной программы статистического анализа Primer Bio-Statistic (США). В качестве критерия достоверности принимали значение P<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлены результаты экспериментов по изучению эффектов БАВ на обучение животных в тесте активного избегания. Применение МИГУ-4, МИГУ-5 в относительно небольших дозах не оказывало существенного влияния на число необходимых сочетаний условного и безусловного стимулов. Введение МИГУ-4 и МИГУ-5 в наибольших дозах (соответственно 17,0 и 28,0 мг/кг) обуславливало увеличение необходимых сочетаний соответственно на 12,8 и 24,8 %. Не оказывал заметного влияния на процесс обучения активному избеганию во всех исследуемых дозах МИГУ-6.

Повторное тестирование через 24 ч показало, что в условиях применения МИГУ-5 во всех исследуемых дозах отмечалось уменьшение

Таблица

Влияние МИГУ-4, -5, -6 на скорость выработки и воспроизведения условной реакции активного избегания (число совмещений, необходимых для формирования условной реакции активного избегания)

Препарат, число животных	Доза, мг/кг	Обучение	Воспроизведение через 24 ч
Контроль, n=10		28,2±1,0	6,8±1,2
МИГУ-4, n=8	4,0	27,4±2,8	7,0±1,6
	8,0	28,0±1,6	7,8±2,2
	17,0	31,8±1,2*	10,2±1,8*
Контроль, n=10		27,4±1,2	7,2±1,0
МИГУ-5, n=8	7,0	26,2±2,4	4,6±1,2*
	14,0	28,0±2,6	5,2±1,8*
	28,0	34,2±2,1*	4,8±1,1*
Контроль, n=10		28,0±1,0	7,8±1,6
МИГУ-6, n=8	6,0	27,6±1,4	6,0±1,4
	11,0	26,0±1,2	7,2±1,8
	23,0	29,2±1,6	7,6±1,7

Примечание. * — P<0,05 по сравнению с контролем.

числа совмещений, необходимых для формирования реакции активного избегания.

На рис. 1 представлены результаты экспериментов по изучению влияния разных доз МИГУ-4, -5, -6 на угасание рефлекса в тесте активного избегания. После окончания периода обучения активному избеганию у животных всех групп не наблюдалось существенных различий в числе успешных избеганий — в ответ на предъявление условного раздражителя крысы демонстрировали избегание в 8–10 случаях из 10 попыток. Через 30 мин после введения БАВ отмечалось снижение числа успешных избеганий по сравнению с контролем. Через 3 ч после введения МИГУ-4 и МИГУ-6 отмечалось достоверное снижение числа избеганий в ответ на предъявление УС; в этих группах их было не более 4 и 3 соответственно, что достоверно меньше, чем в контроле ($P < 0,05$). Повторное тестирование через 24 ч после применения БАВ показало, что достоверное уменьшение числа избеганий по сравнению с контролем наблюдалось у животных после применения МИГУ-5 и МИГУ-6.

Таким образом, применение МИГУ-4, и особенно МИГУ-6, приводило к более быстрому угасанию УР активного избегания по сравнению с контролем.

Применение атропина (1 мг/кг) вызывало достоверное снижение числа избеганий (по сравнению с контролем), которое наблюдалось начиная с 3-го ч после введения атропина и сохранялось в течение 24 ч (рис. 2). Применение МИГУ-6 в условиях предварительного введения атропина усиливало эти эффекты атропина.

Известно, что улучшение процессов обучения, формирование УР свидетельствует о ноотропном действии БАВ [7]. Проведенные исследования показали, что введение МИГУ-4, -5 и -6 существенно не ускоряло обучение, а увеличение дозы МИГУ-4 и МИГУ-5 обуславливало ухудшение формирования УР в тесте активного избегания. Этот эффект связан с изменением восприятия и оценки психотравмирующей ситуации и является одним из проявлений транквилизирующего действия [8]. Таким образом, все исследуемые БАВ обладают транквилизирующей активностью. Исследования показали, что МИГУ-5 существенно уменьшал, по сравнению с контролем, число сочетаний УС и безусловного рефлекса через 24 ч после выработки рефлекса, что свидетельствует об улучшении воспроизведения УР и краткосрочной памяти. Что касается МИГУ-4, то в большей дозе он увеличивал необходимое число сочетаний

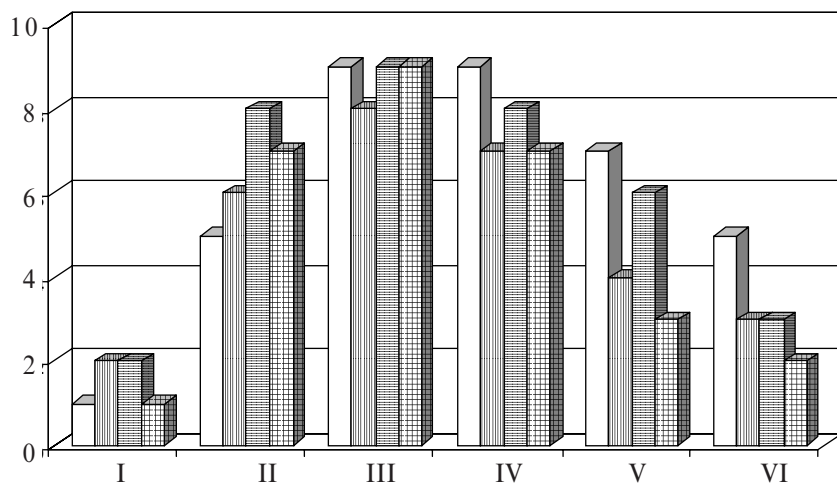


Рис. 1. Влияние МИГУ-4, -5, -6 на угасание условного рефлекса в тесте активного избегания. По оси абсцисс: I — через 1 день обучения; II — через 2 дня обучения; III — через 3 дня обучения; IV — через 30 мин после введения МИГУ-4, -5, -6; V — через 3 ч после введения МИГУ-4, -5, -6; VI — через 24 ч после введения МИГУ-4, -5, -6; □ — контроль; ▨ — в/бр введение МИГУ-4 в дозе 17,0 мг/кг; ▩ — в/бр введение МИГУ-5 в дозе 28,0 мг/кг; ▪ — в/бр введение МИГУ-6 в дозе 23,0 мг/кг. По оси ординат — число успешных избеганий в ответ на 10 сеансов сочетаний

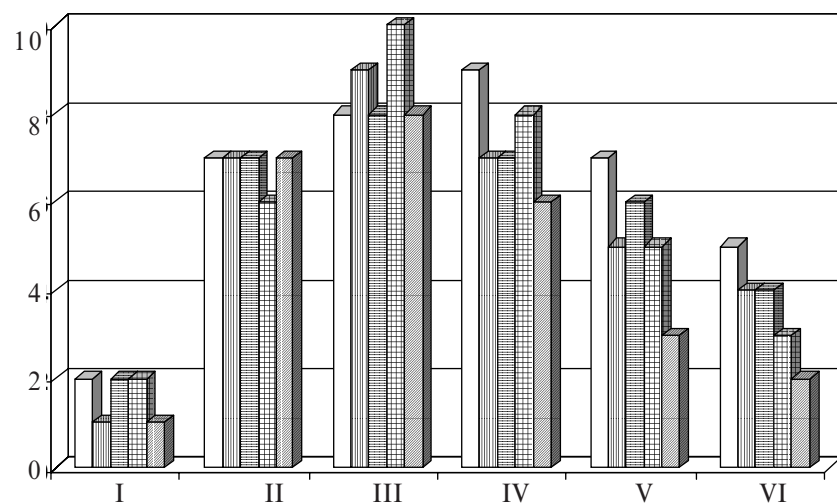


Рис. 2. Влияние МИГУ-4, -5, -6 на угасание условного рефлекса в тесте активного избегания в условиях применения атропина. По оси абсцисс: I — через 1 день обучения; II — через 2 дня обучения; III — через 3 дня обучения; IV — через 30 мин после введения МИГУ-4, -5, -6; V — через 3 ч после введения МИГУ-4, -5, -6; VI — через 24 ч после введения МИГУ-4, -5, -6; □ — контроль; ▨ — в/бр введение атропина в дозе 1 мг/кг; ▩ — в/бр введение атропина и МИГУ-4 в дозе 17,0 мг/кг; ▪ — введение атропина и МИГУ-5 в дозе 28,0 мг/кг; ▫ — введение атропина и МИГУ-6 в дозе 23,0 мг/кг. По оси ординат: число успешных избеганий в ответ на 10 сеансов сочетаний

двух раздражителей через 24 ч (см. таблицу).

Проведенные исследования показали также, что системное введение МИГУ-4, -5 и -6 вызвало ускорение угасания условного рефлекса в тесте активного избегания. Эти данные позволяют полагать, что под их влиянием, возможно, нарушается извлечение из памяти энграммы навыка.

В связи с изложенным, представляло интерес исследовать эффекты БАВ в условиях нарушения памяти у животных. Хорошо известно, что М-холинолитические препараты, в том числе и атропин, вызывают амнестические эффекты, что является одним из подтверждений холинэргической гипотезы памяти [9]. В настоящем исследовании также показано, что применение атропина ускоряло затухания УР активного избегания. Однократное применение МИГУ-4 и -5 существенно не влияло на амнестические эффекты атропина. Представляет интерес тот факт, что МИГУ-6 потенцировал атропин-вызванные нарушения памяти. Эти данные позволяют заключить, что МИГУ-6 оказывает тормозящее воздействие на процессы памяти. Возможно, этот эффект обусловлен угнетением холинэргической системы мозга. Ранее нами было показано, что исследуемые БАВ оказывали антихолинэргическое действие на модели тремора и саливации, вызванной с помощью мускаринэргического агониста оксотренина [3]. В условиях оксотрениновой модели наибольшей активностью обладал МИГУ-6 [1]. Активация мускариновых и глутаматергических рецепторов приводит к увеличению уровня внутриклеточного кальция, деполяризации нейронных мембран и играет ключевую роль в механизмах долговременной потенциации и памяти [9]. Возможно, дополнительное введение ионов магния, входящего в состав соединения МИГУ-6, блокирует потенциал-зависимые

кальциевые каналы, приводит к снижению цитоплазматической концентрации кальция и не оказывает тормозящего действия на процессы памяти. Возможно, полученные эффекты МИГУ-6 обусловлены облегчением формирования внутреннего угасательного торможения. С этой позиции влияние МИГУ-6 в условиях модели активного избегания можно рассматривать как адаптивное, способствующее более быстрому формированию адекватного поведенческого ответа к изменяющимся экспериментальным условиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вплив похідних дифосфонату германію з нікотинамідом, нікотиновою кислотою та магнієм на ригідність м'язів, тремор і саливацію у щурів та мишей* / Д. Б. Волошенко, О. А. Кашенко, В. В. Годован, О. А. Шандра // *Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 4 (90) — С. 21-24.
2. *Вплив нової сполуки германію з нікотинамідом на різні форми судомного синдрому* / Д. Б. Волошенко, О. А. Шандра, В. В. Годован // *Там же.* — 2005. — № 2 (88). — С. 22-25.
3. *Germanium diphosphate compound with nicotinamide influence on different forms of seizure activity* / D. B. Voloshenkov, V. V. Godovan, V. V. Kresyn, A. A. Shandra // *Epilepsia.* — 2005. — Vol. 46. Suppl. 6. — P. 362.
4. *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction* / R. T. Bartus, R. L. Dean, B. Beer, A. S. Lipka // *Science.* — 1982. — Vol. 217. — P. 408-414.
5. *Pedersen B., Dean M. Memory disturbances in epileptic patients* // *Acta Neurol. Scand.* — 1986. — Vol. 74. Suppl. 109. — P. 11-14.
6. *Perrine K., Kidbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology* // *Neurology.* — 1999. — Vol. 53. — P. 539-548.
7. *Schwarcz R., Witter M. P. Memory impairment in temporal lobe epilepsy: the role of entorhinal lesions* // *Epilepsy Res.* — 2002. — Vol. 50. — P. 161-177.
8. *Hannesson D. K., Wolfe K., Corcoran M. Effects of kindling on spatial memory: characteristics and mechanisms* // *Adv. In behavior. biol.* — 2005. — Vol. 55. — P. 273-285.
9. *Crews F. T., Pontzer N. J., Chendler L. J. Muscarinic receptors, phosphoinositide hydrolysis and neuronal plasticity in the hippocampus* // *Adv. In behavior. biol.* — 1989. — Vol. 36. — P. 17-25.

УДК 616.61-002.3:615.849.19+616-073.584

І. В. Рачок

ДІАГНОСТИКА ПІЕЛОНЕФРИТУ І ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.61-002.3:615.849.19+616-073.584

І. В. Рачок

ДИАГНОСТИКА ПИЕЛОНЕФРИТА И ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследовано 163 больных с острым и хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом. Методом ЛКС обнаружены патогномонические для этих нозологических форм сдвиги в сыровоточном и мочевом гомеостазе. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности применения ЛКС в урологической и нефрологической практике.

Ключевые слова: ЛКС, пиелонефрит, гломерулонефрит, моча, сыровотка крови.

DIAGNOSIS OF PYELONEPHRITIS AND GLOMERULONEPHRITIS WITH LASER CORRELATION SPECTROSCOPY*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

There are examined 163 patients suffering from acute pyelonephritis and chronic pyelonephritis, glomerulonephritis. Laser correlation spectroscopy reveals pathognomical of this illness shifts in blood and urine homeostasis. LCS will be used in urological and nephrological practice.

Key words: LCS, pyelonephritis, glomerulonephritis, blood, urine.

Матеріали прогнозу захворюваності, інвалідності та смертності в Україні свідчать про зростання цих показників як у цілому в групі захворювань урологічного профілю, так і в групі «інфекція нирок» [1; 3; 5].

Диференційна діагностика пієлонефриту та гломерулонефриту часто є складною. Лабораторна симптоматика нерідко не відбиває характеру захворювання, а клінічні симптоми при компенсованому перебігу малоінформативні. Не завжди при пієлонефриті існує відповідність між бактеріурією та лейкоцитурією [2; 7].

Враховуючи певні труднощі діагностики пієлонефриту та гломерулонефриту, перед дослідниками постає завдання з вивчення діагностичних можливостей різних методів, спрямованих на ефективну профілактику захворювань та реабілітацію хворих [4].

Розробка нових критеріїв діагностики пієлонефриту та гломерулонефриту є актуальною та складною проблемою в урології та нефрології. Висновки експертизи якості діагностики захворювань нирок у дітей свідчать про наявність діагностичних помилок у 26,3 % випадків [6].

Метою дослідження є удосконалення діагностики та диференційної діагностики пієлонефриту на підставі обґрунтування теоретичних основ та розробки науково-методичних положень практичного використання лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС).

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 163 хворих, що знаходилися на стаціонарному лікуванні, серед яких 117 хворих на пієлонефрит із різним ступенем активності інфекційно-запального процесу нирок і 46 хворих на гломерулонефрит, представлений різними формами, варіантами, стадіями та фазами клінічного перебігу. Всіх хворих розділили на дві групи.

Контрольну групу утворили 30 осіб, середній вік яких був порівнюваним із середнім віком хворих вказаних клінічних груп, а в анамнезі не відзначалося захворювань нирок.

Усім хворим проводили ЛКС сироватки крові та сечі.

Для аналізу ЛК-спектрів за допомогою програми «Нозологічний класифікатор» порівню-

валися показники у донорів і хворих на хронічний та гострий пієлонефрит, тобто в тих групах, де показники гомеостазу явно різнилися.

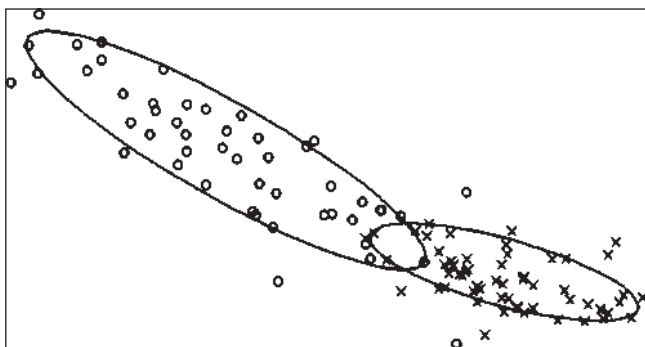
Результати класифікаційного аналізу порівняння ЛК-спектрів сироватки крові та сечі донорів і хворих на хронічний пієлонефрит подано на рис. 1 і 2.

При зіставленні ЛК-спектрів вказаних груп на класифікаційних картах порівняння в межах довірчого інтервалу 2σ виявлені незначні ділянки взаємоперекриття зон дисперсії варіантів спектрів сироватки крові та сечі. При дослідженні сироватки крові в зону взаємоперекриття потрапило 12,1 % спектрів хворих на хронічний пієлонефрит і 13,3 % спектрів донорів, тобто у 12,1 % хворих на хронічний пієлонефрит ЛКС не виявило в сироватці крові диференційно-значущих відмінностей від ЛК-спектрів донорів. Що ж до 13,3 % ЛК-спектрів донорів, то можна припустити, що вони входять до групи ризику щодо виявлення хронічного пієлонефриту. Проте метод ЛКС у 75,8 % випадків дозволив за спектрами сироватки крові вірогідно (в межах довірчого інтервалу 2σ) диференціювати хворих на хронічний пієлонефрит від донорів. Отже, точність методу ЛКС при диференціації спектрів сироватки крові хворих на хронічний пієлонефрит і донорів становить 75,8 %. Враховуючи групу ризику 13,3 % з-поміж донорів, можна припустити, що чутливість методу становить 89,1 %.

Аналізуючи так само дані класифікаційного аналізу спектрів сечі, ми одержали такі результати: точність методу ЛКС при диференціації спектрів сечі хворих на хронічний пієлонефрит і донорів дорівнює 84,5 %, а чутливість — 94,5 %.

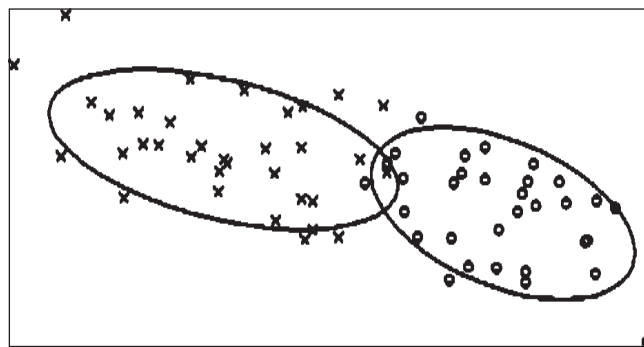
Результати класифікаційного аналізу порівняння ЛК-спектрів сироватки крові та сечі донорів і хворих на гострий пієлонефрит подано на рис. 3 і 4.

За результатами проведеного дослідження, точність методу ЛКС при диференціації ЛК-спектрів сироватки крові хворих на гострий пієлонефрит і донорів становить 79,7 %, а чутливість — 89,7 %. При дослідженні ЛК-спектрів сечі точність методу при диференціації хворих на гострий пієлонефрит від донорів дорівнює 89,8 %, а чутливість — 99,8 %.



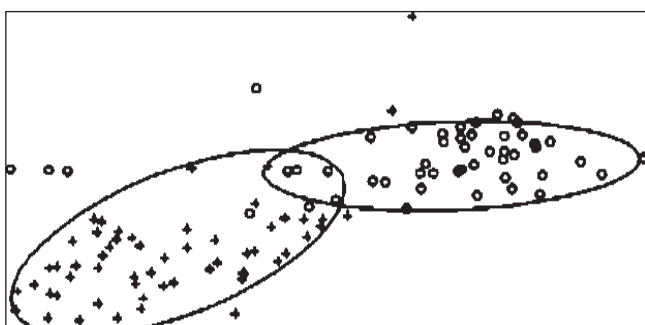
Група дослідження	Зона дисперсії		
	Донори	Хворі на хронічний пієлонефрит	Поза зоною
Донори, n = 30	66,6 % (20)	13,3 % (4)	20 % (6)
Хворі на хронічний пієлонефрит, n = 58	12,1 % (7)	75,8 % (44)	12,1 % (7)

Рис. 1. Площинний роздрук ЛК-спектрів сироватки крові донорів (o) і хворих на хронічний пієлонефрит (x)



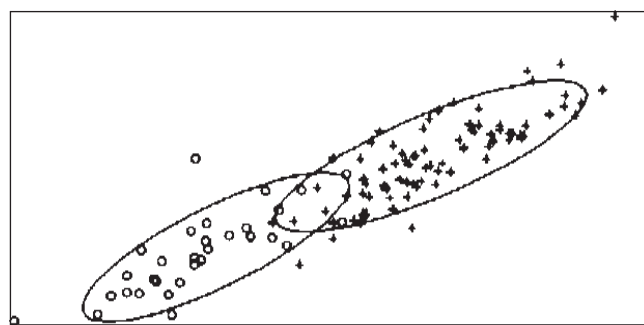
Група дослідження	Зона дисперсії		
	Донори	Хворі на хронічний пієлонефрит	Поза зоною
Донори, n = 30	70,0 % (21)	10,0 % (3)	20,0 % (6)
Хворі на хронічний пієлонефрит, n = 58	5,2 % (3)	84,5 % (49)	10,3 % (6)

Рис. 2. Площинний роздрук ЛК-спектрів сечі донорів (o) і хворих на хронічний пієлонефрит (x)



Група дослідження	Зона дисперсії		
	Донори	Хворі на гострий пієлонефрит	Поза зоною
Донори, n = 30	73,3 % (22)	10,0 % (3)	16,7 % (5)
Хворі на гострий пієлонефрит, n = 59	8,5 % (5)	79,7 % (47)	11,8 % (7)

Рис. 3. Площинний роздрук ЛК-спектрів сироватки крові донорів (o) і хворих на гострий пієлонефрит (+)



Група дослідження	Зона дисперсії		
	Донори	Хворі на гострий пієлонефрит	Поза зоною
Донори, n = 30	76,7 % (23)	10,0 % (3)	13,3 % (4)
Хворі на гострий пієлонефрит, n = 59	3,4 % (2)	89,8 % (53)	6,8 % (4)

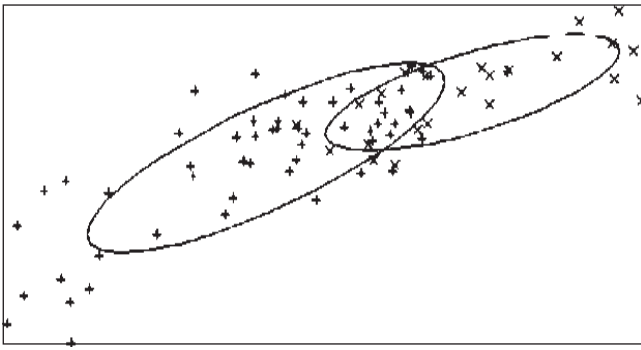
Рис. 4. Площинний роздрук ЛК-спектрів сечі донорів (o) і хворих на гострий пієлонефрит (+)

Оскільки диференційна діагностика гострого та хронічного гломерулонефриту є не менш актуальним завданням у нефрології, ніж діагностика пієлонефриту, нами проведений класифікаційний аналіз порівняння ЛК-спектрів сироватки крові та сечі хворих при даних нозоформах (рис. 5, 6).

За результатами дослідження сироватки крові, точність методу ЛКС при виявленні хворих на гострий гломерулонефрит дорівнює 60,0 %. Враховуючи, що до зони взаємоперекрит-

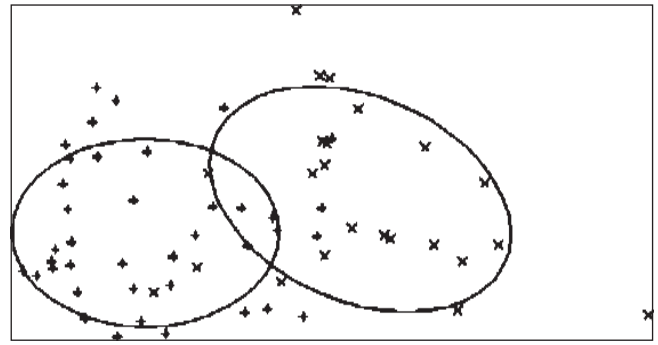
тя потрапило ще 16,1 % варіантів ЛК-спектрів із групи хворих на хронічний гломерулонефрит (група ризику), то чутливість методу становить 76,1 %. При аналізі ЛК-спектрів сечі у хворих на гострий гломерулонефрит точність методу вища і досягає 66,7 %, а чутливість — 76,4 %.

Підсумовуючи результати нозологічного класифікаційного аналізу запальних процесів у нирках, ми зіставили ЛК-спектри сироватки крові усіх хворих на гломерулонефрит і пієлонефрит (рис. 7).



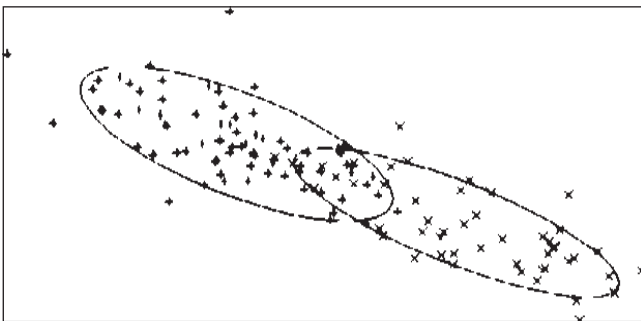
Група дослідження	Зона дисперсії		
	Хворі на гострий гломеруло-нефрит	Хворі на хронічний гломеруло-нефрит	Поза зоною
Хворі на гострий гломеруло-нефрит, n = 15	60,0 % (9)	20,0 % (3)	20,0 % (3)
Хворі на хронічний гломеруло-нефрит, n = 31	16,1 % (5)	67,7 % (21)	16,1 % (5)

Рис. 5. Площинний роздрук ЛК-спектрів сироватки крові хворих на хронічний (x) і гострий (+) гломеруло-нефрит



Група дослідження	Зона дисперсії		
	Хворі на гострий гломеруло-нефрит	Хворі на хронічний гломеруло-нефрит	Поза зоною
Хворі на гострий гломеруло-нефрит, n = 15	66,7 % (10)	13,3 % (2)	20,0 % (3)
Хворі на хронічний гломеруло-нефрит, n = 31	9,7 % (3)	74,2 % (23)	16,1 % (5)

Рис. 6. Площинний роздрук ЛК-спектрів сечі хворих на хронічний (x) і гострий (+) гломеруло-нефрит



Група дослідження	Зона дисперсії		
	Хворі на пієлонефрит	Хворі на гломеруло-нефрит	Поза зоною
Хворі на пієлонефрит, n = 117	86,4 % (101)	5,1 % (6)	8,5 % (10)
Хворі на гломеруло-нефрит, n = 46	10,9 % (5)	76,1 % (35)	13,0 % (6)

Рис. 7. Площинний роздрук ЛК-спектрів сироватки крові всіх хворих на пієлонефрит (+) і гломеруло-нефрит (x)

Одержані результати демонструють високу інформативність, точність та чутливість методу ЛКС у діагностиці та диференційній діагностиці запальних процесів у нирках, що може бути використано в урології та нефрології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диференційна діагностика серозної та гнійної стадії гострого пієлонефриту / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, В. М. Лісовий та ін. // Урологія. — 1997. — № 1. — С. 4-8.
2. Бактериологический шок при урологических заболеваниях / Н. А. Лопаткин, В. Б. Румянцев, А. Л. Шабад и др. // Урол. и нефрол. — 1991. — № 5. — С. 3-9.
3. Андронов Д. Ю., Соколовский В. С., Зубаренко А. В. Применение метода лазерной корреляционной спектроскопии в исследовании систем гомеостаза у детей // Традиционные и нетрадиционные методы оздоровления детей: Тез. докл. IV Междунар. научн.-практ. конф. — К.: НИИП, 1995. — С. 232-233.
4. Шодмонова З. Р. Патогенетические и клинические параллели острого калькулезного пиелонефрита: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — К., 1991. — 20 с.
5. Barker A. P., Ahmed S. Real abscess in childhood // Aust. NZJ Surg. — 1991. — Vol. 61, N 3. — P. 217-221.
6. The role of C – reactive protein and erythrocyte sedimentation rate on the diagnosis of infected hydronephrosis and pyonephrosis / T. T. Wu, Y. H. Lee, W. S. Tzeeng et al. // J. Urol. — 1994. — Vol. 152, N 1. — P. 26-28.
7. Мильников М. А. Лазерная корреляционная спектроскопия плазмы крови хворих на гострий апендицит (діагностичні можливості) // Одес. мед. журнал. — 1999. — № 2. — С. 52-55.

УДК 614.2+61:[331.108.2+338.266]

Є. Є. Латишев, канд. мед. наук

КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО РЕАЛІЗАЦІЇ СУЧАСНИХ ПРИНЦИПІВ НОРМУВАННЯ КАДРОВИХ РЕСУРСІВ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ

Науково-методичний центр сімейної медицини Українського центру наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України, Київ, Україна

УДК 614.2+61:[331.108.2+338.266]

Е. Е. Латышев

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К РЕАЛИЗАЦИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРИНЦИПОВ НОРМИРОВАНИЯ КАДРОВЫХ РЕСУРСОВ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ В УКРАИНЕ

Научно-методический центр семейной медицины Украинского центра научной медицинской информации и патентно-лицензионной работы МЗ Украины, Киев, Украина

Освещены результаты ретроспективного анализа методик и принципов нормирования кадровых ресурсов здравоохранения и определены перспективы усовершенствования концептуальных подходов в процессе развития института семейной медицины.

Ключевые слова: принципы и методики нормирования, концептуальные подходы, нормирование кадровых ресурсов, первичная медико-санитарная помощь, институт семейной медицины.

UDC 614.2+61:[331.108.2+338.266]

Ye. Ye. Latsyshev

THE CONCEPTUAL APPROACHES TO REALISATION OF MODERN PRINCIPLES OF SETTING OF PERSONNEL RESOURCES OF FAMILY MEDICINE IN UKRAINE

The Scientific-Methodical Center of Family Medicine of the Ukrainian Center of Scientific-Methodical Information and Patent and Licence Work of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

There are highlighted the results of the retrospective analysis of techniques and principles specifications of health service personnel resources setting and the prospects to improvement of the conceptual approaches in the process of development of the institute of family medicine.

Key words: principles and techniques specifications, conceptual approaches and specifications of personnel resources, primary medical care, the institute of family medicine.

Відомо, що нерівномірний та нераціональний розподіл кадрових ресурсів на користь спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги за залишковим принципом на первинну ланку охорони здоров'я призводить до зменшення доступності медичної допомоги для найбільш незахищених верств населення. Основою, на підставі якої можна розв'язати проблему збалансованого використання кадрових ресурсів та управління зазначеним процесом, є перегляд концептуальних підходів до реалізації принципів нормування праці медичних працівників.

При цьому варто наголосити, що гнучкий та удосконалений державний механізм керування людським капіталом є ключовими складовими стратегії підвищення ефективності підбору персоналу та збереження робочої сили [1].

В результаті проведеного аналізу концептуальних підходів щодо нормування кадрових ресурсів у деяких країнах світу встановлено, що, наприклад у США, потреба в кадрах і кількість підготовленого медичного персоналу регулюються відповідно до законів медичних ринкових відносин, а в Канаді існує державна кадрова програма, спрямована на управління кількістю, локалізацією та балансом фахівців з різних спеціальностей. У Німеччині визначається пріоритетне співвідношення на користь первинної ланки охорони здоров'я, тобто 60 % лікарів загальної практики — сімейної медицини (ЗПСМ) і 40 % лікарів-спеціалістів тощо [2].

Країни Центральної та Східної Європи і нових незалежних держав стикаються з багатьма проблемами дисбалансу медичних кадрів, а для

визначення необхідного паритету медичного персоналу звично використовується принцип співвідношення кількості лікарів і населення. До речі, різниця між кількістю медичних кадрів є результатом відмінностей структур систем охорони здоров'я та кадрової політики різних країн [3].

Слід нагадати, що одні з перших наукових досліджень із визначення потреби в лікарських кадрах (Г. Я. Левин, 1941) та обґрунтування нормативів кількості лікарських посад за окремими галузями охорони здоров'я (В. С. Нікітський, 1946) не мали зв'язків із показниками захворюваності населення або характеризувалися механічним перенесенням методики визначення потреби в медичних працівниках з конкретного закладу на територію країни.

Досліджена нами вітчизняна наукова література останніх років свідчить про відсутність системних наукових досліджень із зазначених проблем. Зрозуміло, немає таких досліджень перспектив розбудови вітчизняного інституту сімейної медицини щодо кадрового забезпечення.

Метою наших досліджень було проведення аналізу принципів і методик нормування кадрових ресурсів у динаміці та визначення концептуальних підходів до удосконалення процесу кадрового нормування розвитку сімейної медицини.

Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження нами використані нормативні документи (постанови Кабінету Міністрів України, накази МОЗ СРСР та України, методичні листи) з питань кадрового нормування за період з 1954 по 2004 рр. Для вивчення такої документації щодо нормування штатних посад медичних працівників використані підходи ретроспективного аналізу та метод експертних оцінок. Для розробки моделі управління нормування кадровими ресурсами в процесі розвитку сімейної медицини використовувався системний підхід й аналітико-синтетичний метод.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження підтвердили, що нормування кадрових ресурсів у радянські часи здійснювалося за такими основними принципами:

1) доступності та безкоштовності медичної допомоги;

2) дільнично-територіального надання амбулаторної допомоги;

3) функціональної здатності лікаря в межах однієї лікарської посади виконувати ту чи іншу кількість роботи з обслуговування населення (функція лікарської посади);

4) пріоритетної допомоги робітникам промислових підприємств за цеховим принципом;

5) профілактичної спрямованості медичної допомоги;

6) визначення потреби населення в медичній допомозі за різними її видами.

Дещо детальніше зупинимося на поясненні цих принципів і скажемо, що розрахунок кількості потрібних закладу лікарських посад для будь-яких видів спеціалізованої — як амбулаторної, так і стаціонарної — допомоги починався з визначення **потреби населення в медичній допомозі**. Наприклад, для амбулаторної допомоги необхідно було розрахувати такі параметри:

а) рівень і структуру захворюваності населення (за зверненнями до медичних закладів);

б) коефіцієнт повторності відвідувань на кожний випадок звернення з приводу захворювання протягом року;

в) кількість відвідувань з профілактичною метою.

Варто додати, що коефіцієнт повторності відвідувань — величина не постійна, і залежить вона від багатьох причин, а саме: характеру й тяжкості захворювання, кваліфікації лікаря, наявності лікувальних засобів, медичної апаратури, інструментарію, системи видачі лікарняних листів тощо. Крім того, для визначення перспективної потреби населення в амбулаторній допомозі необхідно було не тільки знати рівень фактичної захворюваності, а і розробити гіпотезу про можливий рівень захворюваності в майбутньому. Але ці дані постійно змінювалися відповідно до досягнень медичної науки в лікуванні та діагностиці окремих хвороб, що робило коефіцієнт негнучким, невірогідним і незручним у використанні. Особливістю цього принципу була необхідність середньострокового (на 5 років) планування потреби в медичних кадрах за оптимальними нормами та неможливість задовольнити зміни потреби в перспективі, тому що обсяги підготовки лікарів були зумовлені прийомом студентів, здійсненим до початку складання зазначеного плану.

Наступним принципом та основою нормування роботи персоналу радянської охорони здоров'я було визначення **функції лікарської посади** (здатність надати допомогу певній кількості хворих на певному якісному рівні). При цьому нормування амбулаторної роботи лікаря здійснювалося за допомогою встановлення кількості відвідувань за годину прийому. Було розроблено середні розрахункові норми кількості відвідувань до лікаря на годину прийому за основними спеціалізованими видами допомоги.

Радянську систему охорони здоров'я характеризував **принцип профілактичної спрямованості**, тому широке впровадження превентивної медицини потребувало додаткових форм обслуговування та виконання спеціальних за-

ходів, що приводило до збільшення нормативної кількості лікарських посад. Наприклад, ще у 1957 р. затверджено список професій та виробництв, робітники яких підлягали обов'язковим медичним оглядам. Зазначений список охоплював 115 галузей та виробництв і сотні професій, представник кожної з яких повинен був один раз на півроку пройти профілактичний огляд лікарів, як мінімум за 3–5 спеціальностями. З часом реальне здійснення профілактичного принципу було формалізоване і перетворилося на декларативне, а сам процес характеризувався низькою медичною ефективністю та значними економічними витратами.

Принцип доступності та безкоштовності створив підґрунтя для підвищення частоти звернень за медичною допомогою, а також створив передумови до впровадження різноманітних важкоконтрольованих форм і методів диспансерного медичного обслуговування. На жаль, за останнє десятиліття конституційний принцип доступності та безкоштовності медичної допомоги (ст. 49) має переважно декларативний характер і викликає багато критики як у медичних працівників, так і серед населення країни.

Виникнення та розвиток нових спеціалізованих видів медичної допомоги потребувало відповідних лікарських посад, кабінетів, відділень, майже закладів, що врешті-решт призвело до збільшення потреби у ресурсному забезпеченні та витрат на охорону здоров'я. Постійне дроблення на групи, види та категорії закладів, а також дублювання їх номенклатури спричинило дублювання функцій на території обслуговування населення (територіальна лікарня і медико-санітарна частина; терапевтичний кабінет і кабінети кардіолога, ревматолога, ендокринолога тощо). Для визначення норми потреби населення в лікарях необхідно було мати різні норми медичної допомоги і навантаження лікарів для різних структур охорони здоров'я, а саме: лікувально-профілактичних та санітарно-епідеміологічних закладів у містах і в сільській місцевості, санаторіїв, наукових закладів тощо.

Провідним напрямком охорони здоров'я в період розвитку промисловості того часу було забезпечення амбулаторно-поліклінічної допомоги населенню за **дільнично-територіальним принципом** з домінуванням лікувально-профілактичної допомоги **робітникам промислових підприємств** за цеховою ознакою. Підтвердженням цієї тези було формування штатних нормативів для міських поліклінік і медико-санітарних частин (МСЧ), які передбачали посади лікарів основних спеціальностей для забезпечення надання лікувально-профілактичної допомоги робітникам промислових підприємств, незалежно від типу закладів. Одночасно було

створено багато відомчих і спеціалізованих лікувально-профілактичних закладів, а саме: МСЧ промислових і будівельних підприємств, поліклініки для проведення профілактичних медичних оглядів, для надання медичної допомоги студентам тощо. Наприклад, для забезпечення медичної допомоги працівникам промислового підприємства передбачалося на 10 тис. робітників хімічної, нафтопереробної, вугільної та гірничорудної галузей 9,2 посади лікарів, з яких 6,67 посади — цехові терапевти і 2,5 посади — лікарі інших спеціальностей. Використання зазначеного принципу під час незалежності та зниження економічного потенціалу України стало практично неможливим і призвело до його руйнування.

Нарешті, звернімо увагу на існуючі в минулому методики розрахунку нормативної кількості лікарських посад:

- 1) для амбулаторного прийому;
- 2) для стаціонарної медичної допомоги;
- 3) для закладів охорони здоров'я при різних режимах роботи;
- 4) для обслуговування окремих груп населення;
- 5) для допоміжних видів обслуговування.

Нормативна кількість лікарських посад для амбулаторного прийому встановлювалася із розрахунку на кількість населення (4000 на 1 лікарську дільницю), величина якої визначалася залежністю між потребою населення в амбулаторній медичній допомозі (кількість відвідувань на 1 жителя на рік) і кількістю відвідувань на 1 лікарську посаду (функція лікарської посади) і розраховувалася за формулою:

$$B = \frac{L \cdot H}{\Phi},$$

де B — кількість лікарських посад;

L — норма потреби населення в амбулаторній допомозі (кількість відвідувань);

H — кількість населення;

Φ — функція лікарської посади (кількість відвідувань за рік).

Такий спосіб планування був придатним не тільки для окремого закладу, але й для структур охорони здоров'я різного рівня (місто, область, країна) і надавав можливість встановлювати диференційовану норму потреби населення для перспективного планування залежно від різних умов (наприклад захворюваності).

Щодо механізму формування штатних нормативів, слід відзначити, що використовувався такий алгоритм: згідно з методикою, кожному закладу щороку Міністерством охорони здоров'я надавалася довідка — «Справка о плановых показателях для расчета числа должностей городской поликлиники», в якій вказувалося:

- кількість прикріпленого населення;
- кількість населення, яке мешкає на приписних ділянках;
- кількість додатково прикріпленого населення;
- покладені на поліклініку функції (наприклад, диспансерний нагляд, психоневрологічна, наркологічна, акушерсько-гінекологічна невідкладна допомога тощо);
- кількість прикріплених робітників промислових підприємств, студентів тощо.

Методика розрахунку чисельності штатних посад базувалася на співвідношенні кількості лікарів до кількості населення і полягала в такому:

1) розрахунок кількості штатних посад лікарів основних спеціальностей здійснювався на загальну чисельність населення, робітників промислових підприємств, студентів, учнів і дітей дошкільних закладів;

2) з метою запобігання «дублюванню» функцій кількість лікарських посад зменшувалася у зв'язку з наданням частини населення амбулаторно-поліклінічної допомоги іншими закладами охорони здоров'я в цілому або за окремими спеціальностями;

3) визначення серед загальної кількості лікарських посад частки посад лікарів амбулаторного прийому;

4) розрахунок кількості посад допоміжних служб (рентгенологічної, лабораторної тощо) з урахуванням централізації цих служб;

5) визначення кількості посад завідуючих відділень, структурних підрозділів, поліклінік, заступників головного лікаря.

Нормативи лікарських посад для стаціонарної медичної допомоги встановлювалися відповідно до кількості ліжок на одну лікарську посаду. Спочатку визначали за відповідними нормами потребу населення в ліжках із кожної спеціальності, а потім, з використанням норми навантаження на одну лікарську посаду, розраховували кількість потрібних лікарських посад. Наприклад, потреба в стаціонарних ліжках на 50 тис. населення, відповідно до норми, становила 110 ліжок з терапії (2,2 на 1000 населення), 60 ліжок з педіатрії (1,2 на 1000 населення), 95 ліжок з хірургії (1,9 на 1000 населення) тощо. Згідно з галузевим наказом міністерства (1955), зазначена кількість ліжок потребувала відповідну кількість лікарських посад: з терапії — 5, з педіатрії — 4, з хірургії — 4 тощо (на 1 лікарську посаду, залежно від спеціальності, — 15–25 ліжок). Варто додати, що нормою потреби населення в госпіталізації в 1959–1965 рр. було визначено 18–20 % від загальної кількості населення, крім того, було встановлено норму 112 ліжок на 10 000 міського населення (1954).

Розрахунок штатних посад лікарів для закладів охорони здоров'я при різних режимах

роботи визначався специфікою діяльності закладів охорони здоров'я і передбачав необхідність (1981) встановлення для них або окремих груп персоналу різного режиму роботи (цілодобовий, цілорічний, в умовах п'яти- або шестиденного робочого тижня тощо). Розрахунок кількості посад проводився за такою методикою:

— на 1 календарний рік за кожною посадою;

— визначався запланований час роботи на рік на 1 робочому місці на підставі даних про встановлений режим роботи (кількість змін, їх тривалість, у тому числі у вихідні та святкові дні) та календаря (кількість календарних днів, вихідних, передсвяткових, святкових на рік);

— за термінами, встановленими чинним законодавством щодо тривалості робочого дня і відпустки, визначався річний баланс робочого часу 1 працівника:

$$РБ = Т \times РД$$

$$РД = 365 - ВС - В,$$

де Т — тривалість робочого дня (6 год),

ВС — вихідні та святкові дні (59 днів),

В — відпустка (36 днів),

РД — робочі дні (270 днів),

РБ — річний баланс робочого часу (1620 год);

— діленням тривалості робочого часу за рік на річний баланс робочого часу 1 працівника визначали кількість посад, потрібних для забезпечення роботи в заданому режимі (цілодобово, у 2 зміни тощо) протягом року на 1 робочому місці;

— діленням обсягу роботи, який заплановано на розрахункове навантаження, що встановлюється за штатними нормативами або типовими штатами, визначали кількість робочих місць за однією посадою;

— множенням кількості посад, потрібних для кожного робочого місця, на кількість робочих місць, визначали загальну кількість однойменних посад для забезпечення роботи на всіх робочих місцях у заданому режимі.

Розрахунок нормативів лікарських посад для обслуговування окремих груп населення (школярів, підлітків тощо) встановлювався з розрахунку на кількість осіб кожної групи, при чому норма для кожної групи була відмінною (1 лікарська посада на 400–600 дітей у дошкільних закладах; 1 посада — на 2500 школярів, 1 посада — на 1500 працюючих підлітків). Такий спосіб розрахунку був зручний тільки для окремого закладу й у тому разі, якщо були відомі контингенти і була можливість проведення чіткого розмежування в обслуговуванні (наприклад, діти між дитячими лікарнями та лікарнями для дорослих). Зазначений підхід ускладнював розрахунки територіальної потреби в лікарях і викликав незручності в прогнозуванні даних.

Для розрахунку нормативів лікарських посад для допоміжних видів обслуговування за основу було взято потужність закладу або його структурного підрозділу (кількість населення, що обслуговується, не враховувалася). Крім того, норма обслуговування стаціонарних хворих зумовлювалася кількістю ліжок, а амбулаторних хворих — кількістю посад лікарів, які проводять амбулаторний прийом. Такий спосіб зручний тільки для окремого закладу і зовсім непридатний для територіального та перспективного планування. Тому визначення потреби в лікарських кадрах для певної території не може базуватися на зазначеній вище методиці, потрібна розробка сучасної методики, за допомогою якої можна найбільш докладно та зручно визначити потребу в кадрових ресурсах регіональних управлінь охорони здоров'я.

Отже, проведений нами структурно-логічний аналіз принципів і методик сприяє здійсненню управління кадровими ресурсами в охороні здоров'я відповідно до існуючого сьогодні рівня її розвитку і потребує певної перебудови, удосконалення та розробки суттєво нових підходів до моделювання зазначеного процесу. Додамо, що варто зберегти принцип наступності та структурної органічності архітектури моделі, яка має відповідати вимогам сьогодення, зокрема в галузі сімейної медицини.

Останнім часом в Україні з метою компенсування дефіциту коштів було розпочато запровадження організаційно-управлінських системозберігаючих технологій, а саме: скорочення стаціонарних ліжок, розширення мережі стаціонарних форм медичної допомоги, перегляд штатних нормативів медичного персоналу в закладах охорони здоров'я з тенденцією до їх зменшення. Зокрема, згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 28.06.1997 р. № 640 «Про затвердження нормативів потреб у стаціонарній допомозі в розрахунку на 10 тис. населення» було проведено скорочення ліжкового фонду закладів охорони здоров'я і встановлено середній норматив для України — 80 ліжок на 10 тис. населення (попередній норматив — 90 ліжок на 10 тис. населення). Довідково: в Ірландії, Великобританії та Німеччині зазначений норматив коливається від 35 до 55 ліжок на 10 тис. населення, причому Німеччина збільшила кількість довгострокових ліжок за останні 10 років. Показники середземноморських країн-членів ЄС також є значно нижчими від середньоєвропейських (23 і 30 ліжок на 10 тис. населення в Італії та Іспанії відповідно) [4].

Крім того, ми встановили, що у минулі роки основними показниками для встановлення груп з оплати праці керівників закладів охорони здоров'я були визначені **кількість ліжок** для обласних, міських, районних, дільничних і спеціалізованих лікарень та **кількість лікарських штат-**

них посад для поліклінік, амбулаторій, диспансерів, що стимулювало керівників до збільшення кількості ліжок закладу і лікарських посад. У сучасних умовах, згідно з базовим наказом Міністерства праці та соціальної політики України та МОЗ України від 06.04.2001 р. № 161/137 «Про впорядкування та затвердження умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та закладів соціального захисту населення», показниками ранжирування закладів охорони здоров'я за групами з оплати праці керівних працівників є **кількість ліжок і чисельність прикріпленого населення**, але такі підходи, на жаль, ще не розв'язують проблем структурних мотиваційних стратегій у галузі.

Одночасно, а саме з 2000 р. в Україні відбуваються процеси системних перетворень у системі охорони здоров'я з пріоритетним розвитком первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини, що потребує створення відповідних передумов, в тому числі і в нормуванні роботи кадрових ресурсів як основної складової структурної та кадрової оптимізації.

Внаслідок порівняльної характеристики найголовніших принципів сімейної медицини та принципів охорони здоров'я колишнього СРСР як базових для нормування кадрових ресурсів встановлено, що деякі з них залишилися без змін. Більшість принципів трансформувалась і відповідає вимогам часу, а також доповнено новими. Крім того, головною відмінністю є заміна пріоритетного цехового принципу на територіально-сімейний (таблиця).

Отже, основними принципами сучасного кадрового нормування є розрахунок на кількість населення для амбулаторного і на кількість ліжок для стаціонарного обслуговування.

Норми потреби лікарських посад для закладів охорони здоров'я встановлюються на основі типових штатів для закладів різної потужності, а не відповідно до кількості прикріпленого населення.

Існуючі нормативи минулих часів не в змозі вчасно реагувати на системні зміни, не здатні забезпечувати відповідне регулювання кадрових ресурсів згідно з поточними проблемами та потребами сучасного суспільства.

Вважаємо, що норми потреби населення в первинній медико-санітарній допомозі або спеціалізованій амбулаторній чи стаціонарній тощо повинні ґрунтуватися на таких **принципах**:

- відповідати дійсним потребам населення та концептуальним засадам сімейної медицини;
- встановлюватися за результатами спеціальних наукових досліджень;
- враховувати регіональні й особливі місцеві умови, матеріально-побутовий та культурний рівень населення;

Порівняльна характеристика принципів сімейної медицини та системи охорони здоров'я СРСР

Сімейна медицина	Охорона здоров'я СРСР
Дільнично-територіальний	Дільнично-територіальний
Профілактична спрямованість	Профілактична спрямованість
Багатопрофільність, координація та управління обсягами медичної допомоги	Функціональна здатність лікаря
Безперервність і довготривалість спостереження	Визначення потреби населення в медичній допомозі
Відношення до сім'ї як до одиниці медичного обслуговування	Пріоритетна допомога робітникам промислових підприємств
Доступність, економічна ефективність і доцільність допомоги	Доступність і безкоштовність
Інформаційне забезпечення пацієнта	—
Відповідальність пацієнта, членів сім'ї та суспільства за збереження і покращання його здоров'я	—

— враховувати структуру та рівень захворюваності;

— відображати особливості характеру виробництва на території обслуговування;

— враховувати сучасні досягнення медичної науки тощо.

Крім того, концептуальні підходи щодо принципів нормування кадрових ресурсів сімейної медицини мають базуватися на реальних потребах населення, які можуть бути різними у кожному регіоні. Доведено, чим краще будуть вивчені фактори, що зумовлюють величину потреби, тим більш точними будуть норми, які встановлюються для формування медичного персоналу в системі охорони здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аналіз можливостей перепроцесування медичних працівників в Україні.* — К.: Академпрес, 2004. — 78 с.

2. *Досвід країн Європи у фінансуванні галузі охорони здоров'я. Уроки для України / За заг. ред. В. Г. Черненка і В. М. Рудого.* — К.: Академпрес, 2002. — 112 с.

3. *Подходы к определению стратегии кадровой политики в здравоохранении: международный опыт / О. П. Щепин, В. Б. Филатов, Я. Д. Погорелов и др. // Проблемы соц. гигиены и история медицины.* — 1998. — № 3. — С.13-19.

4. *Латишев С. С. Управління кадровими ресурсами вітчизняної галузі охорони здоров'я на шляху до європейської інтеграції // Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 1 (87). — С. 109-115.

УДК 323(477.74-25)

Г. Ф. Кривда, д-р мед. наук, проф., Ю. В. Загоруйко, Р. Г. Кривда

**ПЕРЕЗАХОРОНЕНИЕ ПРАХА СВЕТЛЕЙШЕГО КНЯЗЯ
М. С. ВОРОНЦОВА И ЕГО СУПРУГИ КНЯГИНИ
Е. К. ВОРОНЦОВОЙ**

Одесский государственный медицинский университет,

Одесское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Одесса, Украина

УДК 323(477.74-25)

Г. Ф. Кривда, Ю. В. Загоруйко, Р. Г. Кривда

**ПЕРЕПОХОВАННЯ ПРАХУ ЯСНОВЕЛЬМОЖНОГО КНЯЗЯ М. С. ВОРОНЦОВА
І ЙОГО ДРУЖИНИ КНЯГИНИ Є. К. ВОРОНЦОВОЇ**

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Одеське обласне бюро судово-медичної експертизи, Одеса, Україна

М. С. Воронцов — видатний російський військовий і державний діяч XIX століття, ясновельможний князь, генерал-фельдмаршал. З 1823 року — новоросійський і бессарабський генерал-губернатор, з 1844 — намісник і головнокомандуючий російськими військами на Кавказі. У 1856 році похований в Одеському Спасо-Преображенському соборі, де в 1880 році похована і його дружина Є. К. Воронцова — кавалер ордена Святої Великомучениці Анни. У 1934 році, після руйнування собору, їхній прах було поховано на Слобідському цвинтарі Одеси. У листопаді 2005 року після ексгумації й експертизи їхній прах перепохований у відбудованому Спасо-Преображенському соборі.

Ключові слова: Воронцови, історія, поховання, ексгумація, експертиза, перепоховання.

UDC 323(477.74-25)

G. F. Krivda, Yu. V. Zagoruyko, R. G. Krivda

**REBURIAL OF ASHES OF THE PRINCE M. S. VORONTSOV
AND HIS WIFE PRINCESS Ye. K. VORONTSOVA**

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The Odessa regional bureau of forensic medicine, Odessa, Ukraine

M. S. Vorontsov was outstanding Russian military chief and statesman of XIX century, prince, General-Field-Mars hal. Since 1823 he was the Novorossiysk and Bessarabian general-governor, since 1844 — viceroy and military commander-in-Chief on Caucasus. He was buried in the Odessa Spaso-Preobrazhenskiy Cathedral in 1856, where Ye. K. Vorontsova was buried in 1880 — a holder of the Order of Saint Grate Martyr Anna. Their ashes were buried at the Slobodskoy cemetery of Odessa after destruction of the Cathedral in 1934. Their ashes were reburied in the newly built Spaso-Preobrazhenskiy Cathedral after exhumation and expertises in November, 2005.

Key words: the Vorontsovs, history, exhumation, expertise, burial.

Старинный род Воронцовых вошел в русскую культуру, прежде всего, благодаря Екатерине Романовне Воронцовой-Дашковой, первой женщине-президенту Академии наук. Ее известность как бы заслонила деяния других представителей этой семьи. А ведь они участвовали практически во всех главнейших событиях русской истории XVIII века.

Михаил Илларионович Воронцов был представлен цесаревне Елизавете Петровне, когда ему не исполнилось и четырнадцати лет. При ней он прошел всю придворную лестницу: был вначале пажем, затем камер-юнкером, а в ночь переворота сопровождал Елизавету Петровну во дворец, охраняя ее.

Уже в первые дни своего царствования императрица вознаградила Михаила Илларионовича, назначив командиром лейб-компания — почетной роты Преображенского полка. Основной ее задачей была охрана императрицы. Менее чем через год Воронцов женился на двоюродной сестре императрицы, Анне Скавронской. Их свадьба была отпразднована при дворе при участии самой императрицы.

Вскоре М. И. Воронцов стал графом и был назначен вице-канцлером. Однако его возвышение не входило в планы всесильного А. П. Бестужева, который справедливо увидел в нем опасного соперника. Воронцов был отправлен российским послом в Берлин. После опалы Бе-

служеба граф Воронцов вернулся в Петербург, был назначен канцлером и более столицы не покидал. Он был одним из первых русских вельмож-предпринимателей.

Однако в конце жизни Воронцов допустил непростительную ошибку. Стремясь сохранить свой пост канцлера, он открыто поддержал Петра III. Поэтому в первый же день переворота, в результате которого к власти пришла Екатерина II, граф Воронцов был уволен со службы, что подорвало значительно его здоровье; в 1767 году Михаил Илларионович умер. Его брат Роман Илларионович, не обладавший такими дипломатическими способностями, как Михаил, занимался торговыми делами. За двадцать лет царствования Елизаветы Петровны он стал одним из самых богатых людей в России.

От брака с М. И. Сурминой, происходившей из богатой купеческой семьи, Р. И. Воронцов имел пятерых детей: Марию Романовну — в замужестве Бутурлина, Елизавету Романовну — фаворитку императора Петра III, Александра Романовича — впоследствии президент Коммерц-коллегии и канцлер, Екатерину Романовну — в замужестве княгиня Дашкова — директор Петербургской академии наук и президент Российской академии и Семена Романовича — уполномоченного министра в Венеции, а затем в Лондоне.

В августе 1781 года состоялась свадьба графа С. Р. Воронцова и дочери адмирала А. Н. Синявина — Екатерины Алексеевны, у которых 19 мая 1782 года в Петербурге родился сын Михаил Семенович Воронцов. Крестной матерью Михаила стала императрица Екатерина.

М. С. Воронцов — выдающийся государственный и военный деятель, представитель одной из самых блистательных русских фамилий, светлейший князь, генерал-фельдмаршал, герой Отечественной войны 1812 года, участник многих войн, которые вела Россия в первой половине XIX века, человек, снискавший себе неумирающую славу не только на военном, но и на гражданском поприще. Будучи генерал-губернатором и наместником юга России (Херсонская, Таврическая, Днепропетровская, Одесская губернии, Бессарабия), а также Крыма и Кавказа, он внес огромный вклад в развитие и благоустройство указанных территорий. Михаил Семенович Воронцов воспитывался в Англии и получил превосходное домашнее образование. Он пошел по стопам отца, который в молодости был боевым офицером, заслужившим за личную храбрость орден св. Георгия II степени.

Действительную службу Михаил Воронцов начал в 1801 году поручиком лейб-гвардии Преображенского полка. В 1803 году он отпра-

вился волонтером на Кавказ, где отличился в боях с горцами и персами. 3 января 1804 года при штурме Гянжи Воронцов вынес с поля боя одного из наиболее даровитых молодых офицеров П. С. Котляревского. В сражениях с персами Михаил Семенович находился при главнокомандующем русскими войсками на Кавказе князе П. Д. Цицианове. Во всех этих сражениях Воронцов принимал непосредственное участие. Князь П. Д. Цицианов писал в представлении императору: «Не могу не рекомендовать особенно находящегося при мне за бригад-майора, не сменяющегося, лейб-гвардии Преображенского полка поручика графа Воронцова, который деятельностью и попечительностью своей заменял мою дряхлость, большую мне служит помощью...». По этому представлению Михаил Воронцов 28 августа 1804 года был награжден орденом св. Георгия I степени и чином капитана.

С началом войн с наполеоновской Францией Воронцов перевелся с Кавказа. В 1805–1807 годах он воевал в Померании, под Гомельном, Пултуском, Гутштадтом, Фридрихсбергом и к концу войны за военные отличия был произведен в полковники. В 1809 году молодой полковник Воронцов получил в командование Нарвский мушкетерский полк. Здесь он написал «Наставление господам офицерам Нарвского пехотного полка в день сражения», в котором говорилось не только о тактических тонкостях ведения боя, но и о воспитании морально-волевых качеств офицеров и рядовых: «Господам офицерам, особливо ротным командирам, в сражении крепко и прилежно замечать, кто из нижних чинов больше отличается храбростью, духом твердости порядка, таковых долг есть высшего начальства скорее производить в чины, ибо корпус офицеров всегда выигрывает получением настоящего храброго офицера, из какого бы рода он ни был».

М. С. Воронцов принял участие и в русско-турецкой войне (1806–1812). Он отличился в штурме крепости Базарджик, за что был произведен в генерал-майоры. Затем штурмовал Шумлу, принимал активное участие в сражениях под Ватином, Систовом, Плевной, Ловгой, Рутуком. В конце сентября генерал Воронцов получил приказ от главнокомандующего русской армией М. И. Кутузова: переправиться на правый берег Дуная, в тыл неприятелю, и принудить его к отступлению. 7 октября русские войска форсировали Дунай у Грун, а 8-го числа заняли Виддинскую равнину. За эту победу Воронцов был награжден орденом св. Георгия III степени.

Начало Отечественной войны 1812 года он встретил начальником сводной гренадерской дивизии в составе 2-й Западной армии князя Багратиона, которая сражалась 11 июля под

Дашковкой, с 4 по 6 августа защищала Смоленск, до последнего человека стойко обороняла Шевардинский редут и Семеновские флеши, где Воронцов получил тяжелое пулевое ранение правого бедра. После ранения он приказал своим адъютантам подобрать на Бородинском поле и разыскать в лазаретах всех раненых офицеров и солдат своей дивизии.

Михаил Семенович вернулся в войска под команду графа Чернышева, а затем участвовал в заграничных походах русской армии, оставаясь начальником той же дивизии. Командовал авангардом 3-й Западной, а затем Северной армии. В январе 1813 года разбил польские части у Рогозно, овладел Познанью. В том же году сражался при Денневице и участвовал в битве под Лейпцигом.

Уже в чине генерал-лейтенанта М. С. Воронцов командовал 10-тысячным отрядом в Силезской армии прусского фельдмаршала Блюхера. Против русских корпусов этой армии Наполеон выставил под Краоном 50 тысяч солдат, включая две дивизии старой гвардии. Во время этого боя М. С. Воронцов показал пример личного мужества, подъезжая к полкам и заменяя в бою батальонных командиров. Французы потеряли в этом сражении более 5 тысяч человек убитыми, в том числе 7 генералов. За этот бой Воронцов был удостоен ордена св. Георгия II степени «...за отличие в сражении при Краоне». Михаил Семенович находился и среди участников взятия Парижа, а в 1815 году, получив звание генерал-адъютанта императора Александра I, был назначен командиром оккупационного корпуса во Франции.

Незадолго перед этим Воронцов составил «Правила для обхождения с нижними чинами» и «Наставления офицерам 12-й дивизии», где утверждал необходимость гуманного отношения к солдатам. Он был противником павловской системы подготовки войск, основанной на жестоком обращении с нижними чинами. В 1815 году он писал генералу Сабанееву: «Я всегда себе думал, что ежели по опыту найду, что военная служба без пустого и без резонного бесчеловечья существовать не может, то я в оной не слуга и пойду в отставку». Командуя последующие три года оккупационным корпусом, М. С. Воронцов завел полковые школы для обучения солдат грамоте. Резко отрицательно он относился к плац-парадной муштре, насаждавшейся в армии, но вынужден был следовать приказам и рекомендациям вышестоящего начальства. Возвратившись в Россию в 1819 году, граф Воронцов был назначен командиром 3-го пехотного корпуса.

Будучи одним из крупнейших русских помещиков, Воронцов придерживался либеральных взглядов и был близок к деятелям преддекабристских организаций. В 1820 году вместе с Н. И.

Тургеневым он пытался основать дворянское общество для постепенного освобождения крестьян. В своих обширных имениях наряду с крепостнической формой хозяйствования применял и наемный труд.

С 1823 года Воронцов стал Новороссийским генерал-губернатором и полномочным наместником Бессарабской области. В это время он покровительствовал сосланному на юг А. С. Пушкину, однако затем их отношения испортились из-за увлечения поэта графиней Е. К. Воронцовой. С началом царствования императора Николая I Воронцов был назначен членом Государственного совета. По его проекту Бессарабия стала частью Новороссийского генерал-губернаторства, во главе которого он находился с 1828 по 1844 год.

Уже в чине генерала от инфантерии Воронцов участвовал в русско-турецкой войне (1828–1829); руководил осадой крепости Варна, которая была ему поручена после ранения генерала Меншикова.

В 1844 году граф Воронцов был назначен наместником Кавказа и одновременно главнокомандующим войсками на Кавказе.

6 августа 1845 г. высочайшим указом генерал-адъютант граф М. С. Воронцов был возведен с его нисходящим потомством в княжеское достоинство Российской империи, а 30 марта 1852 г. ему и его потомкам был присвоен титул светлейших князей. Несмотря на то что Михаил Семенович был царедворцем и карьеристом, ум, образованность, известный либерализм выделили его из рядов царских сановников и администраторов. В управляемых им областях он осуществлял мероприятия, способствовавшие развитию просвещения, земледелия, промышленности, торговли и судоходства; уделял большое внимание застройке и благоустройству Одессы, где ему впоследствии был поставлен памятник. Воронцов был обладателем всех высших чинов и орденов Российской империи; в 1826 г. к ним прибавилось звание почетного члена Петербургской академии наук.

В 1819 г. М. С. Воронцов женился на графине Елисавете Ксаверьевне Браницкой, дочери коронного гетмана Украины Ксаверия Петровича Браницкого. Мать Елисаветы Ксаверьевны А. В. Браницкая была любимой племянницей светлейшего князя Г. А. Потемкина-Таврического. Супруги Воронцовы имели шестеро детей, четверо из которых умерли в раннем возрасте. Сын Семен Михайлович (1823–1882) был первым законно избранным мэром г. Одессы, участником многих военных операций на Кавказе. На этом мужская линия Воронцовых пресеклась: сын умер 1882 году в Петербурге, где и захоронен. Дочь Софья вышла замуж за графа Андрея Павловича Шувалова. Герб графов Воронцовых изображен на рис. 1.



Рис. 1. Герб графов Воронцовых

Будучи генерал-губернатором, М. С. Воронцов умел завоевывать расположение людей различных социальных слоев общества. Во время чумы 1829 года он лично посещал зараженные пункты, по его распоряжению был установлен карантин по линии Днестра для защиты границ империи от заразы. Воронцов ежедневно посещал оцепленную территорию, следил за исполнением своих указаний, посещал карантин, присутствовал при исследовании случаев чумы, каждое утро и вечер принимал донесения от чиновников и комиссаров о состоянии здоровья вверенных ему частей, отдавая при этом самостоятельные распоряжения. Несмотря на принятие жесточайших организационных мер по борьбе с чумой, он сумел вызвать к себе всеобщее доверие, причем в такой степени, «...что от одного его слова толпы черни, возбуждаемые неверующими в чуму, немедленно и при этом мирно расходились». Влияние М. С. Воронцова на окружающих было поразительным.

В 1833 году Новороссии угрожал голод — событие здесь редкое. Ему предшествовала суровая бесснежная зима, отчего совершенно вымерзла вся озимь. В январе и феврале холодный норд сменялся норд-остом и норд-ост-нордом. От стужи и бескормицы случился большой падеж овец, лошадей и крупного рогатого скота.

Уже в апреле установилась жаркая погода. Пыльные суховеи погубили пересев озими и яровые хлеба.

Пришлось решительно запретить хлебный вывоз за границу, открыть запасные хлебные магазины и закупить часть нужного для продовольствия зерна за счет городских обществ и средств, полученных из собственного кошелька графа. Крестьян снабжали зерном для сева, скотом для полевых работ — прекрасное наставление для нынешних руководителей страны, областей и регионов.

До нового урожая ни одного случая смерти от голодного истощения в крае замечено не было. Сохранилось и поголовье скота.

Он обладал тонким умом, достоинством, приветливостью, его аристократическая красота устояла под бременем времени. Беспрецедентная выдержка не покидала Воронцова во многих напряженных ситуациях, как во время проведения боевых операций, так и в годы гражданского управления. Каждый чиновник мог смело прийти к нему, выразить свое недоразумение и объяснить промах, а граф всегда хладнокровно говорил: «В таком случае, любезнейший, это надо уладить так...». Приказание отдавал ровным, спокойным голосом, без признаков раздражения и неудовольствия, и слова его имели своеобразную магическую силу. М. С. Воронцов обладал в высшей степени тремя очень редкими для русских людей качествами: необыкновенной настойчивостью, непреклонной твердостью убеждений и самой утонченной вежливостью.

Распорядок дня, образ жизни Воронцова был практически целиком подчинен разрешению различных служебных проблем. Несмотря на чрезвычайную занятость, Михаил Семенович в течение 50 лет день в день вел дневник (где был, что делал и т. д.). Его записки изданы и хранятся в Научной библиотеке им. А. М. Горького, при этом записи в «Журнале исходящей информации» выполнялись, судя по почерку, самим Воронцовым. Рабочий день он начинал в 7 часов утра за письменным столом. Около 8 часов входили дежурный адъютант и офицеры, полицмейстеры и сотрудники по письменной части. После беседы с ними генерал-губернатор просматривал поступившую информацию. Обычно в 9 часов следовал завтрак, который состоял из чая, куска белого подсушенного хлеба с маслом и яйца всмятку. Ел Воронцов в течение дня 2 раза. Обедал в 12 часов, фрукты употреблял редко, квас и другие популярные напитки не терпел, вне отведенного времени никогда не пил, как бы ни мучила его жажда. Выносливость графа была потрясающей. После чая возвращался к письменному столу и начинал диктовать своим секретарям проекты по различным вопросам; при этом, диктуя записку в течение трех часов, он переходил для отдыха к другому занятию — «разговору с приходившим лицом». Вечером, в 17–18 часов, граф

совершал пешеходную или конную прогулку, во время которой внимательно наблюдал за происходящим вокруг, сообщая о нарушениях местным властям. По вторникам и субботам в своей канцелярии на бульваре, в доме графа Потоцкого, он принимал посетителей. Во время отсутствия генерал-губернатора к правителю канцелярии стекались сведения из разных областей региона, практически по всем вопросам управления края, которые переправлялись Воронцову.

В 1823 году, когда М. С. Воронцов принял руководство Новороссийскими губерниями и Бессарабией, край насчитывал, примерно, около 2 миллионов жителей на территории, включающей 21 миллион 161 десятина земли, то есть более 10 десятин на человека. Регион был разделен на Екатеринославскую, Таврическую, Херсонскую губернии и Бессарабскую область, в его состав входили 52 города, 191 колония и 5582 местечка, селения и деревни, сильно различающиеся по экономическому состоянию (таблица).

М. С. Воронцов стремился к доверительным, неформальным отношениям со своими подчиненными. Канцелярия его была, по понятиям того времени, одной из самых многочисленных — 37 чиновников (40 800 рублей отпускаемых на год средств). Для справки: булка хлеба в то время стоила 1 копейку, а килограмм мяса — 25 копеек, земский врач в месяц получал 76 рублей зарплаты. Все сотрудники знали, что советы граф принимал только наедине, противодействия своим планам не терпел, противников не щадил, не выносил нарушения правил общественного приличия, жесткого обращения с низшим классом, взяточничества, презрения к установленному порядку. Требовательность М. С. Воронцова была столь велика, что даже близкие друзья не могли не отметить, что «сколько он приятель в частной жизни, столько по деловым отношениям тяжел и самоуверен».

Одесса во времена правления М. С. Воронцова стала подлинно научным, культурным и просветительским центром огромного региона. Современники считали, что Воронцов, как отблеск трона, «поразил и ослепил ее». В городе жили известные литераторы, художники, представители польской аристократии, видные государственные деятели, богатые негоцианты. Светлейшего князя Воронцова обожали. Он заботился о крае, поощрял местных ученых, украсил Одессу прекрасными зданиями, был обходителем и гостеприимен.

Крупнейшие заслуги М. С. Воронцова перед Одессой:

- небывалый расцвет торговли (по блестящему состоянию городской казны Одесса занимала первое место в Российской империи);
- строительство дорог, связывающих край с другими районами империи и Европой;
- постройка первых пароходов на Черном море и организация регулярного паромного сообщения с русскими портами и со Стамбулом;
- расцвет сельского хозяйства края (хлебопашество, овцеводство, виноградарство); Причерноморье становится житницей всей Европы;
- развитие просвещения, открытие множества разнообразных учебных заведений, научных обществ, музеев, печатных изданий;
- учреждение Городской публичной библиотеки, которой передал в дар свое богатейшее домашнее книжное собрание;
- мощение городских улиц;
- широкомасштабное строительство нынешней центральной части города; сооружение всего комплекса Приморского бульвара, Потемкинской лестницы, Пале-Рояля, порта, маяков.

Это был период подлинного величия Одессы, и прежде всего благодаря личным достоинствам М. С. Воронцова. Очень уместно привести прекрасные наставления сыну — С. М. Воронцову: «Люди с властью и с богатством

Таблица

Народонаселение Новороссийского края и Бессарабской области согласно вероисповеданию (по данным О. Ю. Захаровой)

Данные на 1884 год	Горожане православного вероисповедания	Христиане других исповеданий*	Нехристианское народонаселение
Херсонская губерния	788 338	33 404	28 430
Екатеринославская губерния	755 832	14 198	6 244
Таврическая губерния	235 811	31 824	274 501
Бессарабская область и Измаильское градоначальство	718 893	21 000	53 210
Одесское градоначальство	65 280	6074	5424
Таганрогское градоначальство	47 195	16 440	399
Керчь-Еникальское градоначальство	8775	555	1461

*Католики, армяне Григорианского закона, протестанты, менониты, сепаристы, пиетисты.

должны так жить, чтобы другие люди прощали им эту власть и богатство». К большому сожалению, этому девизу пока еще не следуют большинство руководителей и депутатов всех уровней.

Е. К. Воронцова (урожденная Браницкая) — кавалер высшего женского ордена империи — Святой Великомученицы Анны — за благотворительность; ее пожертвования составили около 3 млн рублей.

В 1856 году Александр II, взойдя на престол, за длительную и образцовую деятельность на военном и административном поприще наградил Михаила Семеновича Воронцова чином генерал-фельдмаршала. В том же году светлейший князь скончался 6 ноября в 4 часа 25 минут. Россия лишилась одного из честнейших, преданнейших своих сыновей.

М. С. Воронцов был похоронен с высшими почестями в Одесском Спасо-Преображенском соборе, где позднее, в 1880 году, была погребена и его супруга. В 1934 году собор был разрушен, а прах Воронцовых перезахоронен на Слободском кладбище Одессы.

28 сентября 2005 года Одесский городской совет принял решение о восстановлении исторической справедливости — перезахоронении праха Михаила Семеновича и Елисаветы Ксавьерьевны Воронцовых в отстроенном Спасо-Преображенском соборе.

Решение о возвращении праха Воронцовых в возрожденный собор было принято 14 июля 2005 года на заседании правления Черноморского православного фонда.

В течение лета были собраны все необходимые для этого документы: запись о смерти князя Воронцова и его супруги в книгах погребения Одесского кафедрального Спасо-Преображенского собора, разрешения санэпидемстанции об эксгумации могилы. Было также получено благословение на перезахоронение митрополита Одесского и Измаильского Агафангела. На обращении к нему правления фонда за благословением Владыка своей рукой написал: «Бог благословит. Одесская митрополия примет самое активное участие в этом процессе. Митрополит Агафангел».

Согласно законам Украины, осуществить перезахоронение можно только с согласия ближайших родственников, а в случае отсутствия таковых — только по решению местного органа власти. Поэтому 29 сентября 2005 года депутат городского совета, председатель правления Черноморского православного фонда Василий Владимирович Иеремия инициировал этот вопрос на сессии горсовета. И решение о возможности перезахоронения, как того и требует законодательство Украины, было принято. В знак уважения к личности М. С. Воронцова депутаты голосовали стоя. Сессия выдала соот-

ветствующее поручение исполнительному комитету городского совета.

15 октября Одесский горисполком принял решение о перезахоронении праха четы Воронцовых и определил дату перезахоронения — 10 ноября.

20 октября в присутствии представителей горсовета, городских властей, начальника Одесского областного бюро судмедэкспертизы профессора Г. Ф. Кривды и заместителя начальника бюро Ю. В. Загоруйко, а также краеведов была проведена эксгумация могил М. С. Воронцова и Е. К. Воронцовой на Слободском кладбище, а их прах отправлен для комиссионных комплексных судебно-медицинских экспертиз с применением следующих исследований:

- описание и антропометрия;
- цифровая и видеосъемка;
- спектральное исследование;
- рентгенографическое исследование;
- реставрация и реконструкция костей;
- экспертизы фотосовмещения черепов с имеющимися портретами;
- судебно-гистологическое исследование мягких тканей и остатков мозга;
- судебно-токсикологическое исследование;
- молекулярно-генетическое исследование (выделение ДНК);
- хроматомасс-спектрометрическое исследование.

При проведении эксгумации из предполагаемого захоронения князя М. С. Воронцова, на глубине 155 см, был обнаружен деформированный, сплюснутый, подвергшийся коррозии свинцовый гроб, верхняя и нижняя части которого соединены между собой мелкими гвоздями, также подвергшимися коррозии. Возникли трудности с извлечением гроба из могилы, так как дно гроба имело значительные разрушения и отваливалось. С целью сохранности останков и во избежание потерь под него подвешивались пластины, и с помощью крючков и веревок осуществлялся равномерный подъем. Останки княгини находили среди земли и фрагментов гроба, помещали в целлофановые пакеты после соответствующей маркировки и видеосъемки.

Останки князя и княгини Воронцовых самым уважительным образом были доставлены в Одесское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, где было продолжено исследование.

При вскрытии свинцового гроба светлейшего князя его останки располагались передней поверхностью тела в сторону дна могилы. Столь необычное расположение костных останков могло произойти в результате поспешного, тайного перезахоронения, возможно в ночное

время. Гроб был без следов взлома и разграбления, так как не был грубо нарушен порядок расположения костей туловища и конечностей.

С особой тщательностью проводилась расчистка окружающих тканей, фрагментов одежды, а также всего содержимого свинцового гроба.

После удаления темно-коричневого цвета древесных стружек и фрагментов подушки, составлявших ложе гроба, были обнаружены фрагменты дорогого покрывала и остатки ткани мундира. В шейном отделе позвоночника обнаружен небольшой участок ветхой ткани с нечетким орнаментом, местами с проблесками позолоты, представляющий собой ворот-стойку, который в процессе работы из-за значительной ветхости превратился в мелкую пыль.

Были обнаружены небольшие фрагменты металлического убранства мундира, подвергшиеся коррозии, которые могли быть пуговицами, а также изобилие металлической проволоки, скрученной в спираль, которая могла быть частью декора мундира и эполет, а также нитяное плетение «косичка» желтого цвета и шнуры, составляющие части аксельбанта (рис. 2).

В ходе работы были выявлены остатки подбортной натуральной ткани.

В поясничной области были обнаружены фрагменты матерчатых поясов брюк, на на-

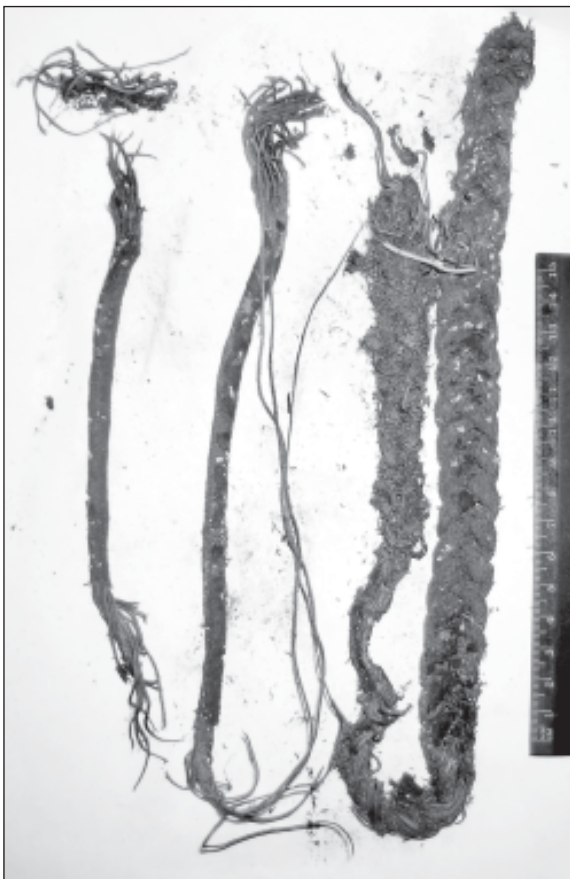


Рис. 2. Фрагмент аксельбанта, представленный плетенкой и шнурами

ружном поясе в срединных отделах располагалась клиновидная прорезь, по краям которой имеются отверстия, через которые продеты витые, веревчатые шнуры, стягивающие их края.

В области голеней и стоп располагались фрагменты голенища и каблуки обуви — кожаных черных сапог из тонкой, хорошо отделанной кожи с тонкой матерчатой подкладкой. Каблуки наборные: из многих слоев тонкой кожи.

В области головного отдела гроба было обнаружено более 40 костных отломков черепа, имевших темно-зеленую окраску, обусловленную наличием большого количества декоративных элементов головного убора, изготовленных из меди и подвергшихся коррозии и полному распаду. Все обнаруженные кости туловища и конечностей были без значительных смещений.

В области живота нашли 15 пластинчатых фрагментов из перламутра, с рельефным изображением церковной тематики: икон Божьей Матери, распятия Христа. На уровне груди был обнаружен фрагмент деревянного креста.

Следует отметить, что сохранились мягкие ткани спины (кожа, мышцы), отчасти живота, ягодичной области и задней поверхности нижних конечностей. Этому способствовало то, что в свое время князь вел здоровый образ жизни, имел крепкое мышечное строение тела; а также наступление смерти князя поздней осенью и высокоэффективное бальзамирование и др.

Целью лабораторных исследований было проведение комиссионной комплексной экспертизы по осмотру, измерению костей (антропометрия), определению особенностей посмертных изменений костной ткани, пола, возраста и роста, установлению наличия патологических изменений костной ткани, а также проведение идентификационных исследований.

В медико-криминалистическом отделении бюро была проведена предварительная реставрация костей черепа, конечностей, таза.

Осуществлена цифровая фотосъемка.

Было установлено, что костные останки принадлежали лицу мужского пола, ростом 185 см и возрастом 75 лет. Эти данные подтверждаются архивными данными относительно светлейшего князя М. С. Воронцова.

Возраст определялся по степени зарастания костей свода черепа (О. В. Филипчук, Оливье), стертости жевательной поверхности зубов (М. М. Герасимов, Takei), изменчивости признаков плечевой и бедренной костей (Hansen).

Рост определяли по методикам авторов: Мануврие, Ролле, Телькья, Алексею, Пирсону и др. (он составил 185 см).

Костная ткань, принадлежащая князю М. С. Воронцову, прочная на механические воздействия (давность захоронения — 149 лет).

Отмечены изменения со стороны тел позвонков (выступают верхние и нижние края, что обуславливает катушкообразный вид позвонков). В краевых отделах тел позвонков обнаружены разрастания костной ткани, обусловленные наличием экзофитов. В целом позвоночник имеет физиологические изгибы.

Давних переломов костей не выявлено. В архивных документах есть сведения, что у князя М. С. Воронцова было ранение бедра мушкетной пулей, извлеченной на поле боя. На бедренных костях князя следов ранения не выявлено. Надо полагать, что ранение затронуло мягкие ткани без повреждения костной ткани. Учитывая наличие мягких тканей по задней поверхности бедер, последние подвергаются восстановлению с целью выявления рубцовой ткани.

Для идентификационного исследования был предоставлен портрет М. С. Воронцова и проведено исследование черепа, а также сравнительное исследование и фотосовмещение, результат которого был положительный: константные точки на черепе и лице князя М. С. Воронцова совместились. Сравнимые объекты снимались в одном масштабе с очень высокой степенью вероятности, до 99,9945 %.

Могила княгини Е. К. Воронцовой находилась вблизи захоронения князя М. С. Воронцова. Захоронение располагалось на глубине 165 см и было представлено множеством фрагментов ветхой древесины, на некоторых из них имелись рельефные элементы декора, выполненные резьбой по дереву с наличием на наружной поверхности слоев шпатлевки и краски с позолотой. На дне могилы были обнаружены кости скелета, обильно проросшие корнями растений, часть костей подверглась механическим разрушениям. Череп имеет фронтальную линию посмертного неполного излома костной ткани. На своде черепа определяются фрагменты волос, а также фиксированные фрагменты черной ячеистой тонкой ткани. Кости скелета не имели компактного расположения и были смещены друг относительно друга из-за значительного разрушения древесины гроба. Исследование показало, что костные останки принадлежали лицу женского пола, ростом 156 см, возрастом более 80 лет. Кости отличались истончением компактного слоя, наличием остеопороза губчатого вещества. Позвоночный столб имеет значительное изменение в виде деформации (проседания) тел позвонков с разрастанием костной ткани в виде остеофитов в шейном и грудном отделах. Отмечается анкилозирование межпозвоночных суставов между седьмым шейным и первым грудным позвонками.

Мягкие ткани мумифицированы и сохранились в ягодичной области и левой нижней конечности. На этих участках имеются 2 слоя одежды: наружная — представляет собой сухо коричневого цвета, внутренняя — шелковую ткань. Одежда и мягкие ткани тесно связаны между собой и легко разрушаются при механическом воздействии.

Проведенная идентификационная экспертиза подтвердила принадлежность черепа Е. К. Воронцовой с вероятностью до 99,999 %.

На рис. 3–5 представлены материалы и результаты исследования, подтверждающие принадлежность захоронения семье Воронцовых.

Таким образом, обнаружение фрагментов дорогих гробов с позолотой и элементами герба на бедном кладбище Одессы, фрагментов мундира, в котором был похоронен генерал-фельдмаршал, сапог, металлических частей эполет, аксельбантов; фрагментов дорогих одежд и обуви, в которых была похоронена княгиня, анализ всех результатов проведенных исследований дали основание считать, что эксгумированные останки на Слободском кладбище вне всякого сомнения принадлежат Воронцовым. В Центре СММГИ облбюро судмедэкспертизы была выделена ДНК из костных останков князя и княгини. И если в дальнейшем удастся получить биоматериал останков сына Семена, захороненного в Петербурге в лавре Александра Невского, и сравнить его ДНК с ДНК князя и княгини, то практически достоверно можно будет доказать, что биообъекты, прах принадлежат семье Воронцовых: отец М. С. Воронцов, мать Е. К. Воронцова и сын С. М. Воронцов.

Церемония перезахоронения 10 ноября 2005 года

Сценарий церемониала был разработан профессором МГУ, доктором исторических наук О. Ю. Захаровой — одним из крупнейших в России специалистов по государственным церемониалам. Тема ее докторской диссертации — «Использование государственных церемониалов в системе управления Российской империи XIX–начала XX столетия». Сценарий написан на основании следующих материалов:

— Погребение князя Михаила Семеновича Воронцова. Московские ведомости, № 147, 8 декабря 1856 года;

— Памяти Императора Александра III. Москва, 1894 года;

— Адмирал Нахимов. Калининград, 1997 года;

— Кинодокументы о перезахоронении в Санкт-Петербурге Ивана Константиновича Григоровича — последнего морского министра императорского флота России.

Согласно сценарию, гроб с прахом князя и его супруги был установлен на колеснице воз-



Рис. 3. Фрагменты портретов князя М. С. Воронцова и княгини Е. К. Воронцовой, взятые для идентификационного исследования



Рис. 4. Черепы после реставрации, использованные для идентификационного исследования

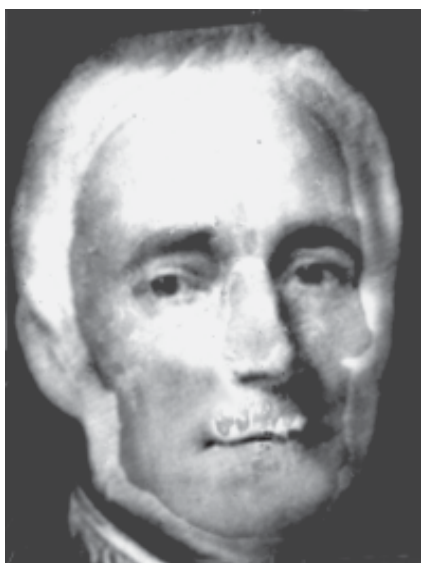


Рис. 5. Фотосовмещения константных точек лица князя М. С. Воронцова, княгини Е. К. Воронцовой и черепов. Результат положительный

ле бывшего дворца Воронцовых на Приморском бульваре. В 9.00 началось шествие. Его возглавляли знаменосцы, несущие флаги Одессы. Затем в строевой колонне шли военные и военный оркестр. Непосредственно перед катафалком несли множество траурных венков, шло духовенство. После катафалка следовали руководители города и области, государственные, военные деятели, горожане; замыкал шествие батальон почетного караула. Кроме того, вместе с траурной процессией по всей ее протяженности следовало две шеренги военных.

Процессия шла по Приморскому бульвару, Екатерининской площади, Екатерининской улице, Дерибасовской улице и завершалась у памятника Воронцову на Соборной площади. Там состоялась краткая гражданская панихида, на которой выступили мэр города Одессы Э. И. Гурвиц, глава Одесской облгосадминистрации В. П. Цушко, митрополит Одесский и Измаильский Агафангел, командующий войсками Одесского оперативного командования И. Ю. Свида и посол РФ в Украине В. М. Черномырдин. Электронное послание от представителя семьи Воронцовых-Дашковых из США зачитал председатель правления Черноморского православного фонда В. В. Иеремия. Выступающие единодушно с благодарностью отмечали великие крупнейшие заслуги Воронцовых, с покаянием призывали более уважительно относиться к истории нашего города.

В момент опускания гробов в могилу прозвучали салюты.

Все происходящее в нижнем соборе транслировалось на больших экранах. Возле колокольни прошел военный парад.

После перезахоронения состоялись бесплатные благотворительные обеды в больницах и детских домах. Также в день перезахоронения прошли уроки истории во всех школах города.

В заключение, с точки зрения экспертов, следует напомнить, что фашизм, коммунизм, вандализм, прочие «измы» и перевозбуждение есть продукт работы нездорового мозга. К сожалению, это явление имеет свойство распространяться среди слабых лиц с ненормальными целевыми установками, поэтому каждый человек должен быть сильным, а сила его — в труде, свободе и достоинствах.

На примере М. С. Воронцова мы видим, что несмотря на высочайшие исходные данные (богатство, авторитет семьи, образованность), Михаил Семенович был в высшей степени организован, необычайно трудолюбив, терпелив, решителен и ответственен, обладал твердой верой и убеждением, сильным и ровным характером, даже в самых крайних ситуациях (война, чума, голод).

Таким образом, не генетика и не условия среды определяют силу, достоинство, а значит,

успех человека, а ежедневная громадная работа над собой.

По деловым качествам Михаила Семеновича в истории России мало с кем можно сравнить. Изучение исторического наследия и уважительное восприятие жизни и деятельности Воронцовых, безусловно, послужат на благо одного из красивейших городов мира — города-героя Одессы.

Ошибка вандалов XX века была исправлена, но мы в вечном долгу перед Воронцовыми.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Захарова О. Ю.* Светлейший князь М. С. Воронцов. — Симферополь: Бизнесинформ, 2005.
2. *Кирпичников А. И., Мариевич А. И.* Прошлое и настоящее Одессы // Издание Одесской городской аудитории народных чтений ко дню столетнего юбилея г. Одессы (1794–1894). — Одесса, 1894.
3. *Соловьев Б. И.* Исторические силуэты генерал-фельдмаршала России. — Ростов н/Д, 2000.
4. *Сурилов А.* Фельдмаршал Воронцов. — Одесса: Южная Пальмира, 1993.
5. *Щербинин М. П.* Биография генерал-фельдмаршала князя М. С. Воронцова. — СПб., 1858.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Інтегративна антропологія»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів — також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має надати дозвіл кожної з цих організацій на їх публікацію.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті, диску CD ROM або Ю Mega ZIP — теж у двох примірниках.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Лекції Нобелівських лауреатів», «Методологія інтегративних процесів», «Онто- і філогенез», «Генетичні аспекти біології та медицини», «Клонування: медицина, етика, право», «Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми», «Проблеми біоетики», «Патологічні стани і сучасні технології», «Інтелект: проблеми формування та розвитку», «Соціальні та екологічні аспекти існування людини», «Людина і суспільство», «Філософські проблеми геронтології та геріатрії», «Людина і Всесвіт», «Життя і смерть: єдність та протиріччя», «Дискусії», «Книжкова полиця», «Листи до редакції».

2. У першу чергу друкуються статті, замовлені редакцією. Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілком покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД, а також англійська.

4. Вимоги до статей залежно від категорії.

Матеріал **дослідницької статті** загальним обсягом до 8 сторінок повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література — не більше 15 джерел;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти) для авторів з країн СНД та англійською і російською — з інших країн.

Проблемна стаття загальним обсягом до 10 сторінок містить погляд автора на актуальні проблеми. Структура статті — за авторським бажанням. При перевищенні вказаного обсягу необхідне попереднє погодження з редакцією.

Оглядова стаття має бути загальним обсягом до 12 сторінок; список літератури — не більше 40 джерел.

Листи до журналу загальним обсягом до 1,5 сторінки мають на меті обговорення матеріалів, вміщених у журналі «Інтегративна антропологія» або в інших виданнях.

Рецензії загальним обсягом до 2 сторінок містять відомості про нові книжки, CD ROM, виставки, семінари та фільми згідно з тематикою журналу.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

5. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см),

сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки у кожному.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Текст бажано друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word 6.0/95 for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

6. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

7. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 8,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо одне від одного; підписи до всіх рисунків статті подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

8. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і слівосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

9. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

10. Статті, відіслані авторам для виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

11. Статті треба надсилати за адресою:

Редакція журналу «Інтегративна антропологія», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

12. З усіма питаннями і за додатковою інформацією слід звертатися за телефонами:

+38-(0482) 23-54-58

+38-(0482) 23-29-63

+38-(0482) 23-49-59

Редакційна колегія

THE RULES OF MANUSCRIPT PREPARATION for the journal “Integrative anthropology”

Editorial Board considers only the articles being up to the journal thematics and the following requirements.

1. The article is sent to Editorial Board in two copyrights with signatures of all authors. It is accompanied by the directive to Editorial Board with a signature of the director and a stamp of the establishment. The authors of our country have to give conclusions of experts allowing an open publication as well as information about the authors with indication of surname, name and patronymic (in full), scientific rank, working place, post, address, phone and fax numbers. If the materials which are intellectual property of some organizations and have never published before are used in the article, the author should take a permission of each of these organizations on the publication.

It is obligatory to send the computer version of the article on a disket, a disk CD ROM or IO Mega ZIP in two copies.

The authors should indicate the name of a chapter to which the article is sent. The main chapters of the journal are following: “Lectures of Nobel prize winners”, “Methodology of integrative processes”, “Onto- and phylogenesis”, “Genetic aspects of biology and medicine”, “Cloning: medicine, ethics, law”, “Reproduction. Medical, ethic, and social problems”, “Problems of bioethics”, “Pathological states and modern technologies”, “Intellect: problems of formation and development”, “Social and ecological aspects of person’s existence”, “Person and society”, “Philosophical problems of gerontology and geriatrics”, “Person and Universe”, “Life and death: unity and opposites”, “Discussions”, “Bookshelf”, “Letters to Editorial Board”.

2. The articles ordered by Editorial Board of the journal are published first of all. The articles, which have been already printed in other editions, as well as the works which after the essence are

processing of the articles published before and do not contain a new scientific material or new scientific comprehension of the known material, are not considered. For the violation of this condition full responsibility rests with the author.

3. The working languages of the journal are Ukrainian, Russian, and English.

4. Requirements to the articles depending on category.

The material of **a research article** with general volume of up to 8 standart pages should be as following:

- a) code UDC;
- b) surname and initials of an author (authors), scientific rate;
- c) the heading of the article;
- d) the full name of the establishment where the article is done;
- e) the set of a problem in general and its connection with scientific or practical tasks;
- f) analysis of last researches and publications referring to which the author begins solving of the problem;
- g) enlightening of not solving parts of the general problem the article is devoted to;
- h) the aims of the article;
- i) presentation of the main research information with entire grounding of recieved scientific results;
- j) the research conclusions and perspectives of further work in this branch;
- k) literature — no more than 15 references.
- l) 2 abstracts in article's and English languages (volume up to 800 printed letters) according to the following scheme: code UDC, initials and author's surname, the heading of the article, abstract's text, key words (no more than 5).

Problem article (general volume is up to 10 pages) shows the author's point of view to the actual problems. Structure of the article is as the author thinks the best. If the volume is more, it is necessary to submit it to Editorial Board's approval.

Review article should be with general volume up to 12 pages. References are no more than 40 items.

Letters (general volume is up to 1.5 standart pages) discuss the material published in "Integrative Anthropology" or other issues.

Reviews (general volume is up to 2 standart pages) present an information about new books, CD-ROM, exhibitions and films in interest of the journal.

Notes: general volume contains all the publication elements, i.e. headings, an article or a message, references, abstracts, key words, tables (no more than three), graphical data (no more than 2 drawings or fotos), except the information about authors. The papers containing pictures, tables and so on are expelled from general counting.

5. Text is printed on a standard paper of A4 format (width of fields: from the left, above and below — 2 cm, from the right — 1 cm), a page

should contain no more than 32 lines with 64 signs in each.

The SI (System International) should be used in the articles.

Text should be sent in Times New Roman (Times New Roman Cyr), 14 items, 1.5-spacing throughout the text and saved in files of such formats as Word 6.0/95 for Windows and RTF (Reach Text Format).

You should not import any tables, drawings, and pictures in the text.

6. Tables can be created by means of that text-processor which is used for the basic text type-setting. They should be on a separate page with its legend doubled-spaced above the table.

7. Grafical data can be sent in such programmes as Exel, MS Graph and given in the separate files of the proper formats, and also in such formats as TIF, CDR, or WMF. Resolution for drawing originals must be 300-600 dpi B&W, for foto originals — 200-300 dpi Grey Scale (256 gradations of gray). Width of graphical originals — 8.5 and 17.5 cm.

Pictures and their legends are done separately from one another. All the picture legends are given on a separate paper. You should mark the heading and the number of the article with a pencil on the back side of every picture, if it is necessary, you should mark top and bottom.

You should mark the proper places for pictures and tables on fields of the manuscript. The information presented in tables and pictures cannot be duplicated.

References are given in square brackets according to the literature list numeration. Literature in a list should be composed according to the reference order in the article. If the articles are of the same author, they should be presented in a chronological order.

It should be reference on each work in a reference list.

8. Editorial Board has the right to review, correct and refuse those articles which don't meet Editorial Board requirements without explaining the grounds. Manuscripts are not returned back.

9. The articles sent to the authors for correcting should be returned back until three days after the receipt. There can be allowed mistakes only in a type-setting in an author's proof-reading.

10. You should send the articles to the following address:

Editorial committee of the journal "Integrative Anthropology", The Odessa state medical university, Valihovsky lane, 2, Odessa, 65026, Ukraine.

11. For any questions and supplementary information you can apply by following telephone numbers:

+38-(0482) 23-54-58

+38-(0482) 23-29-63

+38-(0482) 23-49-59

Editorial Board

ОСНОВНІ РУБРИКИ ЖУРНАЛУ

І
ІНТЕГРАТИВНА
А
АНТРОПОЛОГІЯ
INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY
International Medical and Philosophical Magazine

Лекції Нобелівських лауреатів

Методологія інтегративних процесів

Онто- і філогенез

Генетичні аспекти біології та медицини

Клонування: медицина, етика, право

Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми

Проблеми біоетики

Патологічні стани і сучасні технології

Інтелект: проблеми формування та розвитку

Соціальні та екологічні аспекти існування людини

Людина і суспільство

Філософські проблеми геронтології та геріатрії

Людина і Всесвіт

Життя і смерть: єдність та протиріччя

Дискусії

Книжкова полиця

Листи в редакцію