

Міжнародний медико-філософський журнал

# ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY  
International Medical and Philosophical Magazine



№ 2 (8)  
2006



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. М. Тоцький

***Редакційна рада***

Ольга Астаф'єва (*Росія*)  
Юрій Вороненко (*Україна*)  
Микола Головенко (*Україна*)  
Ігор Гук (*Австрія*)  
Джуліано Ді Бернардо (*Італія*)  
Ірина Добронравова (*Україна*)  
Казимир Імієлінські (*Польща*)  
Віталій Кордюм (*Україна*)  
Сергій Максименко (*Україна*)  
Спірос Маркетос (*Греція*)  
Василь Пішак (*Україна*)  
Джеймс Сміт (*США*)  
Стефан Д. Трахтенберг (*США*)  
Рольф Цинкернагель (*Швейцарія*)  
Євген Чазов (*Росія*)

*Зміст*

*Contents*

*Генетичні аспекти біології  
та медицини*

*Genetic Aspects  
of Biology and Medicine*

В. М. Запорожан, В. І. Лінніков  
Набуті та генетичні форми тромбофілії  
у патогенезі акушерської патології

3

V. M. Zaporozhan, V. I. Linnikov  
Acquired and Genetic Forms of Thrombophilia  
in Pathogenesis of Obstetric Pathology

Н. І. Кукурудз  
Вивчення кореляційних зв'язків між показниками  
функціонального стану геному епітеліоцитів  
слизової оболонки порожнини рота  
і нейтрофільних гранулоцитів крові  
у хворих на генералізований пародонтит

7

N. I. Kukurudz  
Investigation of Correlations Between  
the Indices of Genome Functional State  
of Oral Mucosa Epitheliocytes  
and Blood Neutrophils in Patients Suffering  
from Generalized Periodontitis

*Репродукція. Медичні, етичні  
та соціальні проблеми*

*Reproduction. Medical, Ethic,  
and Social Problems*

С. П. Польова  
Вплив туберкульозної інтоксикації  
на репродуктивну функцію жінок  
різних вікових категорій

13

S. P. Poliova  
The Influence of Tuberculosis Intoxication  
on the Reproductive Function in Women  
of Different age Groups

В. П. Міщенко, Т. З. Читанова  
Клініко-лабораторні особливості перебігу  
вагітності в першому триместрі у жінок  
із бактеріальним вагінозом і дисмікроелементозом

16

V. P. Mischenko, T. Z. Chitanava  
The Clinical and Laboratory Features of Pregnancy  
Course in the First Trimester in Women with Bacterial  
Vaginosis and Dysmicroelementosis

Е. В. Шамік  
Перспективи зменшення гнійно-септичних  
ускладнень при кесаревому розтині

19

E. V. Shamik  
Prospects for Decrease in Incidence of Pyo-septic  
Complications During Cesarean Section

О. О. Зелінський, Г. С. Манасова  
Остеопороз і вагітність.  
Можливі механізми формування патології

24

O. O. Zelynsky, G. S. Manasova  
Osteoporosis and Pregnancy.  
Developmental Mechanics of Disorder

*Проблеми біоетики*

*Problems of Bioethics*

Н. В. Котова  
Біоетичні норми та права людини  
в контексті перинатальної передачі ВІЛ  
і медичного спостереження дітей,  
народжених ВІЛ-інфікованими жінками

29

N. V. Kotova  
Bioethical Standards and Human Rights in  
a Context of HIV Perinatal Transmission  
and Medical Care of Children Born  
by HIV-infected Women

О. О. Старець  
Етико-соціальні проблеми  
у веденні дітей із ВІЛ-інфекцією

32

O. O. Starets  
Ethical and Social Problems in Monitoring  
Children with HIV-infection

## *Патологічні стани і сучасні технології*

Т. О. Філіпова, М. Я. Головенко  
Тилорон: профіль біологічної активності.  
II. Фармакокінетика, токсичність,  
механізми действия **36**

К. А. Калашнікова  
Клініко-інструментальна оцінка ефективності  
лазеропунктури при лікуванні порушень  
органів гепатобіліарної системи у дітей, хворих  
на системну склеродермію **41**

С. В. Калінчук, М. Р. Баязітов  
Телемедицина як пріоритетний інструмент  
інформаційно-методичної організації  
роботи медичного закладу **44**

Н. В. Нескоромна  
Вплив лазерного випромінювання інфрачервоного  
діапазону низької інтенсивності на генералізовану  
пеніцилін-викликану епілептичну активність **49**

В. В. Годован, В. Й. Кресюн  
Гепатозахисні властивості нових біологічно  
активних речовин — МІГУ-4 та МІГУ-5 **52**

## *Людина і суспільство*

С. Ф. Гончарук  
Сучасна медицина та медична  
освіта на перехресті цивілізацій сходу і заходу **58**

В. Б. Ханжи  
Проблема свободи у філософії  
новітнього часу: Ніцше і екзистенціалісти **61**

## *Pathological States and Modern Technologies*

T. O. Philippova, M. Ya. Golovenko  
Tilorone: Profile of Biological Activity.  
II. Pharmacokinetics, Toxicology,  
Mechanisms of Action **36**

K. A. Kalashnikova  
The Clinical-instrumental Evaluation of Effectiveness  
of Laserpuncture in Treatment of Children  
with Systemic Sclerodermia and Affection  
of Organs of Hepatobiliary System **41**

S. V. Kalinchuk, M. R. Bayazitov  
Telemedicine as a Priority Instrument  
of Informational-methodical Basis  
for Medical Hospitals Work **44**

N. V. Neskoromna  
The Influence of Lazer Irradiation of Infrared  
Bandwidth of low Intensity Upon Generalised  
Penicillin-induced Epileptic Activity **49**

V. V. Godovan, V. Y. Kresyun  
Hepatoprotective Properties of New Biologically  
Active Substances — MIGU-4 and MIGU-5 **52**

## *Person and Society*

S. F. Goncharuk  
Modern Medicine and Medical Education  
at the Crossroad of the East and the West Civilizations **58**

V. B. Khanzhy  
The Problem of Freedom in Philosophy  
of the Newest days: Nietzsche and Existentialists **61**

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 2 від 12.10.2006 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, 2006

<p><b>Адреса редакції:</b> 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2</p> <p><b>Телефони:</b> (048) 728-54-32 (048) 723-54-58 (048) 723-29-63 (048) 723-49-59</p>	<p>Редактор випуску <b>В. М. Попов</b></p> <p>Літературні редактори і коректори <b>Т. М. Ананьєва, А. А. Гречанова, Р. В. Мерешко, О. В. Титова, О. М. Фашевська</b></p> <p>Художній редактор <b>О. А. Шамшуріна</b></p> <p>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет <b>В. М. Попов, О. А. Шамшуріна, С. С. Ракул, Р. О. Рудченко</b></p> <p>Поліграфічні роботи <b>І. К. Каневський</b></p>
<p>Журнал зареєстровано у Державному комітеті інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України. Свідоцтво про реєстрацію <b>КВ № 4802</b>. Підписано до друку 10.01.2007. Формат 60x84/8. Папір письмовий. Обл.-вид. арк. 10,0. Тираж 300. Зам. 914. 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 — <b>08210</b>, для індивідуальних передплатників — <b>08207</b></p>	

УДК 618.3-06:616.151.511

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

**В. І. Лінніков**, д-р мед. наук, доц.

## НАБУТІ ТА ГЕНЕТИЧНІ ФОРМИ ТРОМБОФІЛІЙ У ПАТОГЕНЕЗІ АКУШЕРСЬКОЇ ПАТОЛОГІЇ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 618.3-06:616.151.511

**В. Н. Запорожан, В. И. Линников**

### ПРИОБРЕТЕННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТРОМБОФИЛИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проведен анализ гемостазиологических исследований на скрытые приобретенную и генетические формы тромбофилии у женщин с отягощенным анамнезом синдрома потери плода (СПП), преэклампсией. Установлено, что приобретенная тромбофилия, обусловленная наличием антифосфолипидного синдрома (АФС) у пациенток с СПП, составляет 28,6 %. Наиболее распространенной оказалась мутация МТНFR С677Т — 45,2 %. Фактором потенцирования действия АФС является генетическая тромбофилия: АФС и МТНFR С677Т при СПП в 17,4 % случаев, при преэклампсии — в 33,3 %, АФС и FV Leiden при СПП — в 9,6 %, при преэклампсии — в 7,2 %. Патогенетически обоснованная профилактика тромбоемболии при этих акушерских осложнениях низкомолекулярным гепарином клексаном, начатая с фертильного цикла и на этапе инвазии трофобласта, в абсолютном большинстве случаев (92–96 %) значительно улучшает исход беременности.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии, синдром потери плода, преэклампсия, клексан.

UDC 618.3-06:616.151.511

**V. M. Zaporozhan, V. I. Linnikov**

### ACQUIRED AND GENETIC FORMS OF THROMBOPHILIA IN PATHOGENESIS OF OBSTETRIC PATHOLOGY

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The analysis of hemastasiological researches on hidden acquired and genetic forms of thrombophilia in women with burdened anamnesis of the syndrome of fetus loss (SFL), preeclampsia. It is established that acquired thrombophilia conditioned by the APS in patients with SFL is 28.6 % cases. The mutation MTHFR C677T — (45.2 %) appeared the most widespread. The factor of APS action potentiation is genetic thrombophilia: APS and MTHFR C677T in SPP — 17.4 %, in preeclampsia — 33.3 %, APS and FV Leiden at SFL — 9.6 %, in preeclampsia — 7.2 %. Pathogenetically grounded prevention of thromboembolism in these obstetric complications with low-molecular heparin clexane, initiated with the fertile cycle and at the stage of trophoblast invasion, in the absolute majority of cases (92–96 %) considerably improves the outcome of pregnancy.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia, syndrome of fetus loss, preeclampsia, clexane.

Відкриття наприкінці минулого століття, а саме у 1987 р. антифосфоліпідного синдрому (АФС) і цілої низки раніше невідомих, але широко розповсюджених форм генетичних дефектів системи гемостазу, які сприяють виникненню багатьох тромботичних ускладнень, як-от: мутації фактора V Leiden (FV Leiden), метилентетрагідрофолатредуктази (МТНFR С677Т), протромбіну G20210A; поліморфізм гена активатора плазміногену (РАІ-1 4G/5G) і поліморфізм тромбозитарних рецепторів (1993–2000) — як основних причин набутої та генетичної тромбофілії (рис. 1), дозволило з принципово нових позицій оцінити патогенез різноманітних ускладнень у загальноклінічній та акушерсько-гінекологічній

практиці (рис. 2). Дослідження, присвячені ролі тромбофілії, зокрема АФС, мутації фактора V Leiden, протромбіну G20210A та МТНFR С677Т, проведені нами на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Одеського державного медичного університету в останні роки, показали вкрай високу частоту їх не тільки у пацієнтів із різними тромбоемболічними, але й з типово акушерськими ускладненнями, такими як звичні викидні, тяжкі преєклампсії, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП), антенатальна загибель плода (АЗП) та ін. За узагальненими даними літературних джерел, серед причин звичного невиношування ва-

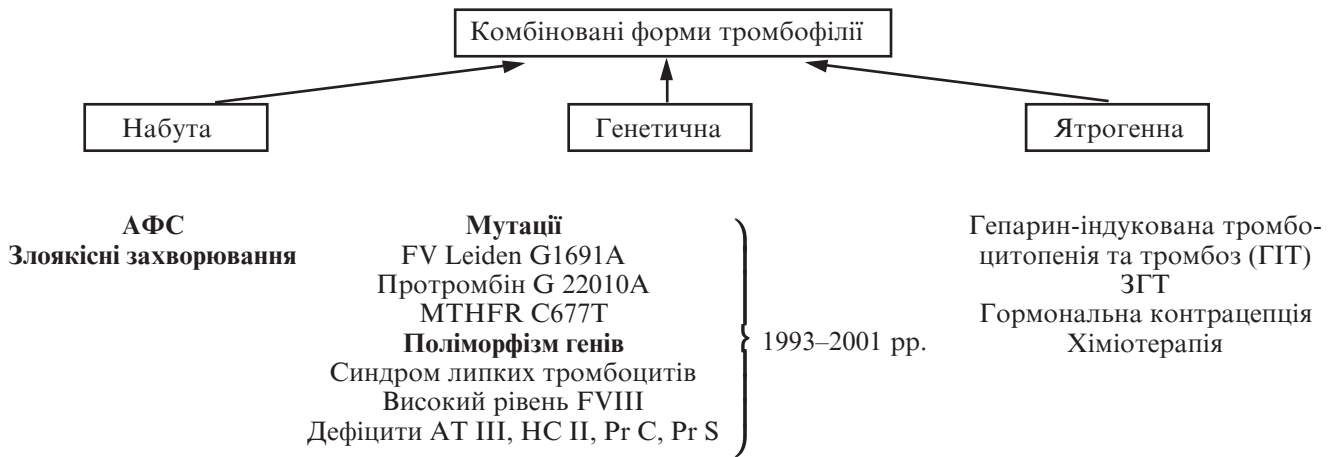


Рис. 1. Основні форми тромбозів

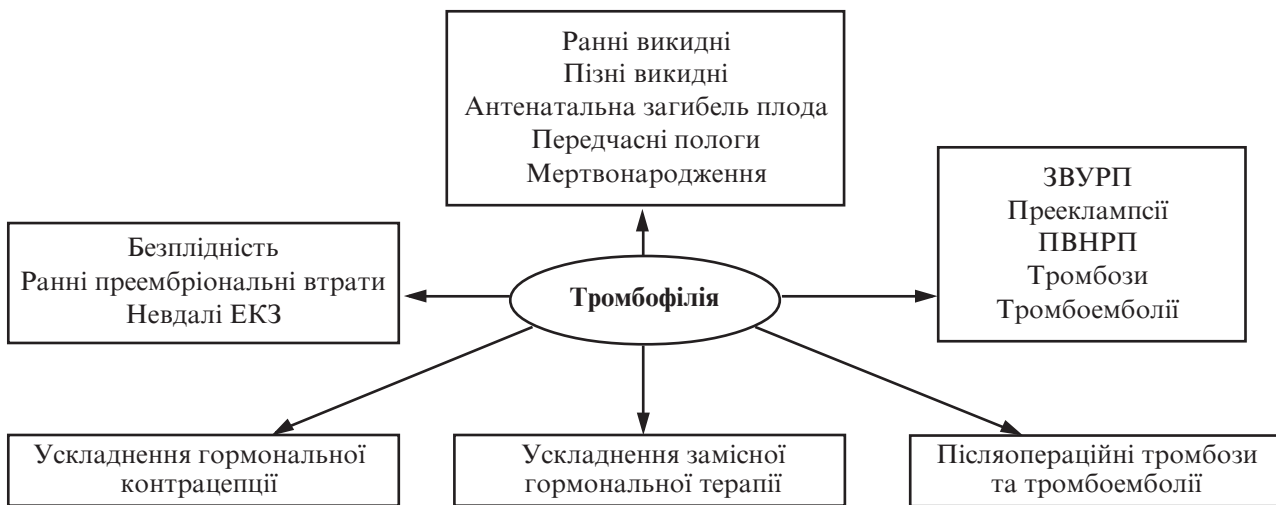


Рис. 2. Тромбозія як ключова ланка патогенезу ускладнень в акушерстві та гінекології

гітності близько 7 % припадає на хромосомні аномалії, майже 10 % — на анатомічні та приблизно 15 % — на гормональні порушення (прогестерон, естрагени, діабет або захворювання щитоподібної залози); близько 6 % — неясного генезу і 55–62 % зумовлені дефектами коагуляційних протеїнів або тромбоцитів [4].

У світовій літературі в останні роки все частіше репродуктивні втрати об'єднуються у так званий синдром втрати плода, який включає:

- один або більше мимовільних викиднів у терміні 10 тиж вагітності і більше (у тому числі завмерла вагітність);
- мертвонародження;
- неонатальна смерть як ускладнення пологів, тяжкої преєклампсії або плацентарної недостатності;
- три або більше мимовільних викидні на преємбріональній або ранній ембріональній стадії, коли відсутні анатомічні, генетичні та гормональні фактори невиношування.

Серед тромбозічних ускладнень лише АФС до останнього часу розглядався як «тромбозічний» фактор синдрому втрати плода, тимчасом

як роль генетично зумовлених тромбозій не обговорювалася. Відомий як самостійна нозологія, у клінічній практиці АФС виявляється у поєднанні з іншими порушеннями, які ускладнюють його перебіг і можуть стати провідним фактором, від якого залежить результат вагітності.

Сьогодні під АФС розуміють симптомокомплекс, який містить такі клінічні ознаки та лабораторні дані: наявність антифосфоліпідних антитіл у поєднанні з артеріальними та венозними тромбозами, імунною тромбоцитопенією та/або клінічними розладами. Синдром може проявлятися однією або одночасно кількома клінічними ознаками, аж до розвитку так званої катастрофічної форми АФС, яка характеризується гострою мультиорганною недостатністю, що нагадує таку при ДВЗ-синдромі з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, ураженням ЦНС (інсульт, ступор, дезорієнтація), інфарктами міокарда та гастроінтестинальних органів, наднирковозалозною недостатністю та ін. Згідно з сучасним визначенням, тромбозія — це інтегральний етіопатогенетичний фактор широкого спектра ускладнень у загальноклінічній практиці, в тому числі не

тільки в акушерстві, але й у гінекології, який зумовлює ускладнення гормональної контрацепції, замісної гормональної терапії, є причиною безплідності, невдалих екстракорпоральних запліднень (ЕКЗ), ранніх преємбріональних втрат (див. рис. 2); в онкології він є фактором ризику не тільки тромботичних ускладнень і передчасної смерті онкохворих, але і суттєвою причиною росту та метастазування пухлини.

Потрібно відзначити, що вагітність — це стан, який можна вважати тестом на наявність прихованої набутої (АФС) або генетичної тромбофілії, оскільки сама вагітність супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією та сприяє реалізації прихованої тромбофілії не тільки у вигляді тромбозів і тромбофілій, але і типово акушерських ускладнень. Наявність додаткових факторів ризику може потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних. До таких факторів належать серцево-судинні захворювання, цукровий діабет та ін.

Загалом тромбофілія є результатом:

а) зниження природного протитромботичного захисту;

б) активації протромботичних механізмів або поєднання цих факторів.

Якими б не були ініціюючі причини тромбофілії, результат здебільшого залежить від синергізму ефектів на систему гемостазу. Найбільш синергічні ефекти мають антифосфоліпідні антитіла (АФА), мутація FV Leiden, MTHFR C677T (гіпергомоцистеїнемія). Зауважимо, що ці дефекти трапляються значно частіше, ніж дефіцити АТ III, протеїнів С.

Згідно з результатами наших досліджень, роль тромбофілії (в тому числі різноманітних її форм) неоднакова у патогенезі та структурі репродуктивних втрат у межах синдрому втрати плода. Так, АФС частіше виявлявся у пацієток із ранніми викиднями (43,5 %), ніж у жінок із пізніми викиднями (22,4 %). Водночас мутація FV Leiden частіше відзначалась у пацієток із пізніми викиднями (15 %). Мутація протромбіну G20210A траплялася вірогідно рідше в усіх групах репродуктивних втрат (порівняно з АФС, FV Leiden, MTHFR C677T) і становила 4,2 і 3,0 % при ранніх і пізніх викиднях відповідно. Найчастіше у пацієток із синдромом втрати плода виявлялася мутація MTHFR C677T (41,2 %). Одним із найбільш важливих результатів дослідження, на нашу думку, є виявлена нами висока частота мультигенних форм тромбофілії (2 і більше дефекти у досліджених пацієток із синдромом втрати плода). Сумарна мультигенна тромбофілія в усіх пацієток із синдромом втрати плода становила 55,7 %: у групі ранніх викиднів — 55,6 %, у групі пізніх викиднів — 62,3 %.

Якщо значення тромбофілії у патогенезі синдрому втрати плода останнім часом інтенсивно вивчається, то її роль у патогенезі прееклампсії почала вивчатися порівняно недавно. Очевидно, ця

обставина пов'язана з тим, що прееклампсія вважається поліетіологічним синдромом, а порушення гемостазу розглядалися як вторинні прояви: добре відомо, що прееклампсія супроводжується розвитком ДВЗ-синдрому. Нова ера в розумінні етіопатогенезу прееклампсії розпочалася з встановлення значення тромбофілії в патології процесів імплантації плідного яйця, плацентарної та більш пізніх порушень матково-плацентарної перфузії. Сьогодні вже немає сумніву щодо провідної ролі ушкоджень ендотелію та дисфункції ендотеліальних клітин у патогенезі прееклампсії. Основна увага дослідників нині зосереджена на триаді порушень при прееклампсії:

а) порушення інвазії трофобласта;

б) матково-плацентарна ішемія;

в) генералізована активація ендотеліальних клітин або механічне ушкодження.

Хоча етіологія прееклампсії залишається відкритим питанням [1; 4–7], важливими ініціюючими факторами вважаються недостатня плацентарна інвазія, а також порушення диференціювання трофобласта та перебудова судин плацентарного ложа. Дисфункція ендотеліальних клітин при прееклампсії може бути результатом дії різних факторів: порушення кровотоку, гіпоксії, продуктів переокисного окиснення ліпідів — вільних радикалів й атомарного кисню, інших субстанцій.

На думку О. Д. Макадаря, В. О. Біцадзе (2005) [3], якщо вважати тромбофілію постійно персистуючим фактором у жінок із генетичною тромбофілією або АФС, то початкові її ефекти виглядають як порушення імплантації плідного яйця, недостатня глибина інвазії трофобласта, неповноцінна плацентарна і як результат — ендотеліопатія (рис. 3).

Все вищевикладене підтверджують і результати наших досліджень [2]. Так, згідно з нашими даними, тромбофілія як складний інтегральний фактор у патогенезі розвитку прееклампсії була виявлена у 80 % пацієток із прееклампсією. Серед хворих із легкими формами прееклампсії тромбофілія визначена у 54 %, тимчасом як у контрольній групі вагітних із фізіологічним перебігом вагітності — у 16 % ( $P < 0,05$ ). При цьому переважали такі форми тромбофілії:

а) мутація MTHFR C677T, яка становила 43,1 %, а у групі з легкими формами прееклампсії та у пацієток із фізіологічним перебігом вагітності — 44 і 12 % відповідно. Слід відзначити, що у двох останніх групах превалювали гетерозиготні форми, що, мабуть, пояснює меншу виразність патологічних ефектів цієї мутації;

б) мультигенні форми тромбофілії, що дорівнювали 71,8 %; у групі з легкою формою прееклампсії тільки 12 %, у групі з фізіологічним перебігом вагітності — 3,4 %, причому слід відзначити, що в 2 контрольних групах мультигенна тромбофілія була репрезентована тільки поліморфізмом генів або гетерозиготною MTHFR

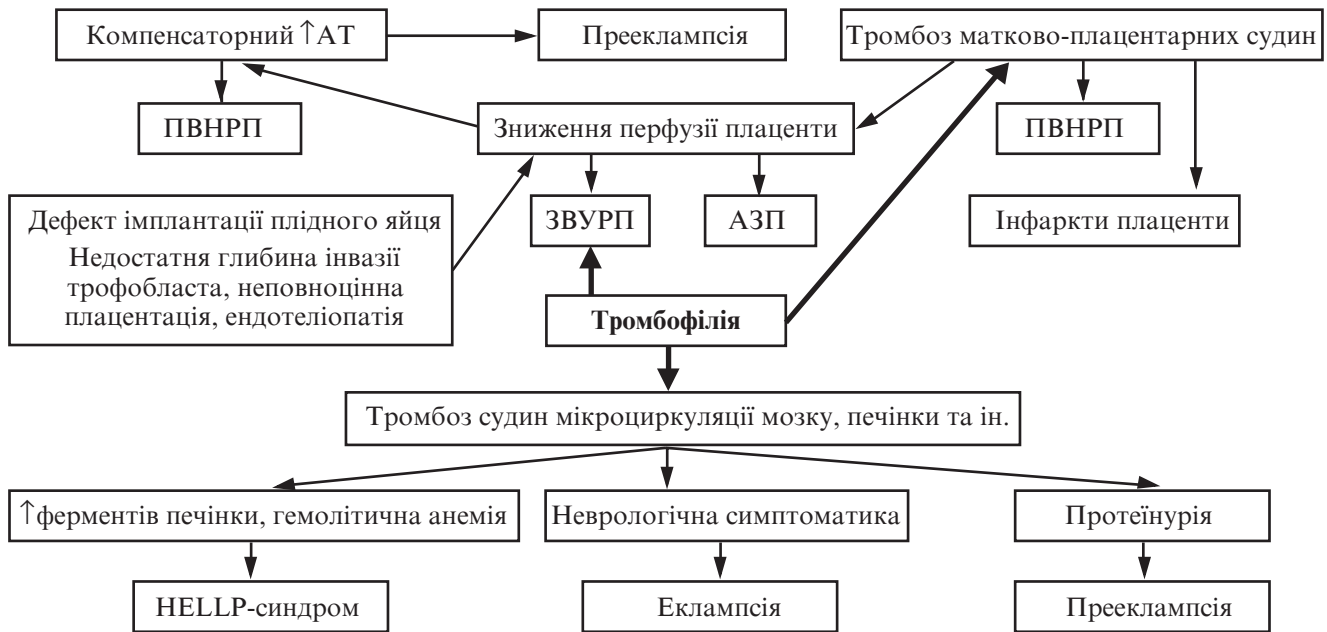


Рис. 3. Тромбофілія як ключова ланка патогенезу преєклампсії (О. Д. Макацарія, В. О. Біцадзе, 2005)

Таблиця

**Принципи профілактики синдрому втрати плода, тяжких преєклампсій, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, тромбоемболічних ускладнень у пацієнток із тромбофілією**

Препарати	Лабораторні дослідження (контроль ефективності)
1. Ацетилсаліцилова кислота — 75 мг/д, починаючи з фертильного циклу. 2. Низькомолекулярний гепарин (клексан) підшкірно кожні 24 год відразу після початку вагітності профілактичною дозою 20 мг 1 раз на добу (додатково до ацетилсаліцилової кислоти). 3. Кальцій: 500 мг перорально (+/-). 4. Препарати заліза (+/-). 5. Вітаміни для вагітних. 6. Фолієва кислота та вітаміни групи В: 1 мг фолієвої кислоти перорально щодня (4–6 мг/д при мутації MTHFR C677T і гіпергомоцистеїнемії). 7. Поліненасичені жирні кислоти (Омега-3, Омега-6, Епадол). 8. Вітамін Е чи інші антиоксиданти. 9. Проведення сеансів плазмаферезу при високих рівнях АФА, гомоцистеїну.	1. Кількість тромбоцитів, агрегаційна активність тромбоцитів щотижня протягом 4 тиж, потім щомісяця; молекулярні маркери тромбофілії, ТАТ, D-димер щомісяця. 2. УЗД регулярно аж до пологів. 3. Спостереження за активністю плода щодобово з 28-го тижня вагітності. 4. Біофізичний профіль і кольорова доплерометрія (кровотік у пупкової артерії у 32, 34, 36 і 38 тиж вагітності).

С677Т, а не мутацією FV Leiden чи протромбіну G20210A. Антифосфоліпідні антитіла були виявлені у 17,3 % жінок ретроспективної групи, у 16,3 % — проспективної групи, у 10 % — у групі з легкою преєклампсією, у 4 % — у контрольній групі з фізіологічним перебігом вагітності.

Щодо мутації FV Leiden, то вона визначена майже у 13,2 % пацієнток ретроспективної групи і у 9,1 % — проспективної, а також у 4 % — у групі з легкою преєклампсією (причому тільки гетерозиготна форма) і у 2 % — у контрольній групі з фізіологічним перебігом вагітності (тільки гетерозиготна форма). Найвищий відсоток мутації MTHFR також, очевидно, пояснюється ендотеліотоксичним ефектом гомоцистеїну, рівень яко-

го підвищується при мутації MTHFR C677T (в основному при гомозиготних формах). У цьому сенсі цікавим є спостереження: мутація MTHFR C677T і гіпергомоцистеїнемія — добре відомий фактор ризику раннього атеросклерозу, водночас зміна судинної стінки при тяжкій преєклампсії характеризується гострим атерозом. Однак якщо атеросклероз формується поступово, то атероз судин при преєклампсії — катастрофічно швидко! Звідси і висока частота так званих невідкладних станів: тяжкої преєклампсії, еклампсії, HELLP-синдрому. Оскільки в умовах гіпергомоцистеїнемії провідна патогенна роль належить окиснювальному стресу і вільним радикалам, то обґрунтованою є, на нашу думку, і рання антиоксидан-



тна профілактика в групах вагітних із мутацією MTHFR C677T і гіпергомоцистеїнемією, тобто в групах високого ризику розвитку прееклампсії, поки ще вона не сформувалася.

Інший важливий аспект мутації MTHFR C677T в умовах прееклампсії — фолатдефіцитна анемія, що додатково ускладнює гіпоксію, перебіг дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, тим самим сприяючи прогресуванню мікроциркуляторних розладів. При дослідженні пацієнток проспективної групи, а також під час аналізу історій пологів вагітних ретроспективної групи нами виявлено високу частоту анемії — близько 62 %.

У зв'язку з ключовою роллю тромбофілії у патогенезі синдрому втрати плода, прееклампсії, ПВНПП і тромбоемболізму, профілактика цих ускладнень полягає у призначенні протитромботичних препаратів. Але враховуючи, що порушення, пов'язані з тромбофілією та неадекватним утворенням фібрину, починають розвиватися ще на етапі імплантації заплідненої яйцеклітини, інвазії трофобласта, формування плаценти, важливо ще до запліднення проводити профілактику можливих більш пізніх ускладнень.

Наш досвід свідчить, що патогенетично обґрунтована профілактика дозволяє в усіх випад-

ках запобігти рецидивам тромбозів і в більшості пацієнток (92–96 %) значно покращити результати вагітності. При цьому вірогідно кращими є наслідки у пацієнток, які одержують протитромботичну профілактику клексаном із ранніх термінів вагітності та у фертильному циклі (таблиця).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. Н., Венцовский Б. М., Сенчук А. Я. Гестозы беременных. — М., 2004. — С. 56-64.
2. Линников В. И. Диагностика, принципы лечения и профилактики тромбофилических состояний, обусловленных первичным антифосфолипидным синдромом у беременных, рожениц и родильниц: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — С. 11-12, 18-19.
3. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и протитромботическая терапия в акушерской практике. — М., 2003. — С. 204-207, 264-268.
4. Серов В. Н., Маркин С. А., Лубнин А. Ю. Эклампсия. — М.: Медицина, 2002. — С. 48-52.
5. Сидорова И. С. Поздний гестоз. — М., 1996. — С. 201-202.
6. Dekker G. A., Sibai B. M. Etiology and pathophysiology of preeclampsia: current concepts. AJOG Review // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 1359-1375.
7. Dekker G. A., van Geijn H. P. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives // J. Perinat. Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 99-117.

УДК 575.113+611.311+612.112.91+616.314.17-008.1

Н. І. Кукурудз

## ВИВЧЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЕНОМУ ЕПІТЕЛІОЦИТІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА І НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

*Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна*

УДК 575.113+611.311+612.112.91+616.314.17-008.1

Н. И. Кукурудз

## ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕНОМА ЭПИТЕЛИОЦИТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

*Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна*

Проведено изучение корреляционных связей между показателями функционального состояния генома эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта и нейтрофильных гранулоцитов крови 124 больных генерализованным пародонтитом. Доказаны подобные тенденции в формировании взаимосвязей между разными этапами реализации биологической информации независимо от типа клеток. Неинвазивное исследование функционального состояния генома эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта может быть использовано как скрининг-тест тяжести течения и эффективности лечения генерализованного пародонтита.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, функциональное состояние генома, цитологические показатели, нейтрофильные гранулоциты крови, корреляционные связи.

**INVESTIGATION OF CORRELATIONS BETWEEN THE INDICES OF GENOME FUNCTIONAL STATE OF ORAL MUCOSA EPITHELIOCYTES AND BLOOD NEUTROPHILES IN PATIENTS SUFFERING FROM GENERALIZED PERIODONTITIS***The Ivano-Frankovsk State Medical University, Ivano-Frankovsk, Ukraine*

The investigation of correlation between the indices of the genome functional state of oral mucosa epitheliocytes and blood neutrophils of 124 patients suffering from generalized periodontitis has been carried out. The similar tendency in the formation of correlation between different stages of biologic information realization irrespective of cells type has been proved. Noninvasive investigation of the genome functional state of oral mucosa epitheliocytes can be used as a screening test of the severity course and effective treatment of generalized periodontitis.

**Key words:** generalized periodontitis, genome functional state, cytologic indices, blood neutrophils, correlation.

Оскільки запальні захворювання пародонта належать до мультифакторної патології, на їхній розвиток, окрім зовнішніх (екзогенних) факторів, впливають і спадкові (ендогенні) [1–4]. Відомо, що запальна й імунна реакції детермінуються генетично, але реалізуються в конкретних умовах зовнішнього середовища [5]. Тому важлива роль належить впровадженню генетичних тестів, які б дозволили визначити індивідуальний ризик виникнення захворювань тканин пародонта, розкрити патогенетичні ланки їх перебігу й оцінити ефективність лікування. Саме геном як генетичний апарат клітини, представлений у гаплоїдному наборі у вигляді ДНК, віддзеркалює діяльність клітинних систем організму [6]. Оцінка функціонального стану інтерфазного хроматину, всіх компонентів каріоплазми свідчить у цілому про функціональний стан організму. Саме тому впроваджено дослідження каріограми букальних епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота (СОПР) для виявлення порушень спадкового апарату [7; 8].

В останні десятиріччя досягнуто значних успіхів у розумінні генетичної природи моногенних хвороб [9]. Водночас механізми генетичного контролю іншої групи патологій, що мають складну генетичну детермінацію і називаються комплексними або мультифакторними, розкриті недостатньо [10]. Тому пошук інтегральних маркерів порушення реалізації спадкової інформації залишається актуальною проблемою медицини і генетики зокрема. Переважна більшість досліджень присвячена вивченню нейтрофільних гранулоцитів крові (НГК), які становлять 50–70 % лейкоцитів і легко диференціюються на препаратах. Молекулярно-генетичні дослідження довели, що в НГК можуть експресуватися гени, які кодують виконання фагоцитарних функцій, секрецію багатьох цитокінів [11]. Базуючись на цих даних, було визначено топографію інтерфазного хроматину НГК при атеросклерозі, що засвідчило активну експресію генів для завершення ними функціональної програми [12]. Однак при інших мультифакторних захворюваннях, зокрема при генералізованому пародонтиті (ГП), ступінь конденсації хроматину не вивчався. Попередньо нами здійснено аналіз функціонального стану

геному (ФСГ) епітеліальних клітин СОПР і НГК при ГП та його терапевтичній корекції. Враховуючи фундаментальну властивість спадкового апарату, його цілісність та універсальність, актуальною проблемою є доведення взаємозв'язку між ФСГ клітин різного типу.

**Метою** нашої роботи була перевірка гіпотези про наявність зв'язків між індексами функціонального стану геному епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота та нейтрофільних гранулоцитів крові шляхом проведення кореляційного аналізу отриманих кількісних характеристик.

**Матеріали та методи дослідження**

Матеріалом слугували показники ФСГ: індекс хроматизації (ІХ), ядерцевий індекс (ЯІ) та індекс морфологічно змінених ядер (МЗЯ), які отримані при дослідженні епітеліоцитів СОПР і НГК [13; 14].

При дослідженні епітеліоцитів СОПР обстежено 23 здорові особи (11 чоловіків і 12 жінок) і 124 хворих на генералізований пародонтит I (початкового) та II–III ступенів розвитку (60 чоловіків і 64 жінки). Серед хворих чоловіків 44 мали ГП хронічного перебігу і 16 — загостреного. У 48 жінок діагностовано хронічний перебіг ГП, у 16 — загострений.

При дослідженні інтерфазних ядер НГК обстежено 14 здорових осіб (7 чоловіків і 7 жінок) і 56 хворих на генералізований пародонтит I (початкового) та II–III ступенів розвитку (28 чоловіків і 28 жінок). Діагноз встановлювали за даними об'єктивного обстеження, пародонтальних індексів і проб, рентгенограм. Використовували класифікацію захворювань тканин пародонта М. Ф. Данилевського [15].

Для встановлення змін ФСГ при захворюваннях тканин пародонта проведено аналіз інтерфазних ядер епітеліоцитів СОПР і НГК за відповідними методиками [10; 11]. Препарати досліджували методом світлової мікроскопії за допомогою оптико-електронного комплексу Метаскан-2. У кожному препараті досліджували по 100 інтерфазних ядер із подальшою оцінкою їх структурних характеристик: індексу хроматизації (ІХ), ядерцевого індексу (ЯІ), гетеропікнотичної

X-хромосоми — статевого хроматину (СХ), морфологічно змінених ядер (МЗЯ).

Залежно від способу лікування хворі на ГП були поділені на дві групи: основну та контрольну. Усім пацієнтам проводили професійну гігієну порожнини рота, ретельне зняття зубних відкладень, усунення інших ушкоджуючих факторів (лікування апроксимального карієсу, заміна нераціональних пломб і т. ін.). В основній групі всім пацієнтам із хронічним генералізованим пародонтитом у комплексне лікування включали додатково місцеві аплікації композиції гелеподібної консистенції з амізону, етонію та «Силларду-П», яку виготовляли перед застосуванням і вводили в пародонтальні кишені й аплікували на ясна і покривали твердіючою захисною пародонтальною пов'язкою. Курс лікування становив 6–8 процедур з інтервалом 1–2 дні. Пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом II–III ступенів розвитку додатково отримували амізон у таблетках усередину (по 0,25 г тричі на добу впродовж 14 днів) для загальної дії. У разі генералізованого пародонтиту II–III ступенів розвитку загостреного перебігу захворювання пацієнтам додатково призначали амізон усередину по 0,25 г тричі на добу протягом 14 днів і місцево в пародонтальні кишені вводили 1–1,5 мл ліпосомальної емульсії ліпофлавоу і через 20–30 хв вносили запропоновану лікувальну композицію амізон-етоній-«Силлард-П» без використання твердіючої пародонтальної пов'язки. Емульсія ліпофлавоу готується перед застосуванням шляхом додавання до пляшки з препаратом 30 мл фізіологічного розчину, який попередньо нагрівають до 37–39 °С. Пацієнти контрольної групи отримували традиційну терапію.

Обстеження проводилися до і після лікування. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою персонального комп'ютера і програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel. Використовували t-критерій Стьюдента, реалізований у пакеті «STATISTICA-6».

Для проведення кореляційного аналізу отриманих кількісних характеристик нами використано метод С. Н. Лапач і співавторів [16]. Для підтвердження взаємозв'язків між окремими показниками транскрипційно-трансляційного апарату епітеліальних клітин і нейтрофілів у здорових людей встановлювали величину коефіцієнта кореляції Пірсона.

### Результати дослідження та їх обговорення

Для підтвердження взаємозв'язків між окремими показниками транскрипційно-трансляційного апарату епітеліальних клітин і нейтрофілів у здорових осіб встановлювали величину коефіцієнта кореляції Пірсона (табл. 1). Виявлено, що між трьома індексами (ІХ, ЯІ, МЗЯ) каріограми чоловіків існують сильні додатні взаємозв'язки ( $r=0,7$ ;  $P<0,05$ ). Аналогічні вірогідні кореляції зареєстровано у здорових жінок: між ІХ ( $r=0,91$ ), ЯІ ( $r=0,67$ ) і МЗЯ ( $r=0,69$ ). Такі сильні кореляції доводять фундаментальну властивість спадкового апарату організму — цілісність генотипу окремих особин, тісний функціональний зв'язок між усіма соматичними клітинами. Крім того, отримані результати щодо коефіцієнтів кореляції свідчать про достатню інформативність індексів ФСГ епітеліальних клітин як інтегральних показників функціональної активності спадкового апарату організму. У разі неможливості дослідження клітин крові вивчення каріо-

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між показниками функціонального стану геному епітеліоцитів і нейтрофільних гранулоцитів крові здорових чоловіків і жінок (коефіцієнт парної кореляції —  $r_{xy}$ )

Показники	Епітеліоцити СОПР			Нейтрофільні гранулоцити крові		
	ІХ	ЯІ	МЗЯ	ІХ	ЯІ	МЗЯ
Жінки						
ІХ епітеліоцитів	1,00	0,65*	0,08	0,91*	0,48	-0,25
ЯІ епітеліоцитів	0,65*	1,00	-0,24	0,51	0,67*	-0,06
МЗЯ епітеліоцитів	0,08	-0,24	1,00	-0,01	-0,19	0,69*
ІХ НГК	0,91*	0,51	-0,01	1,00	0,35	-0,44
ЯІ НГК	0,48	0,67*	-0,19	0,35	1,00	0,07
МЗЯ НГК	-0,25	-0,06	0,69*	0,44	0,07	1,00
Чоловіки						
ІХ епітеліоцитів	1,00	0,62*	-0,32	0,70*	0,27	-0,16
ЯІ епітеліоцитів	0,62*	1,00	-0,05	0,66*	0,70*	0,13
МЗЯ епітеліоцитів	-0,32	-0,05	1,00	0,34	-0,35	0,68*
ІХ НГК	0,70*	0,66*	-0,34	1,00	0,33	-0,14
ЯІ НГК	0,27	0,70*	-0,35	0,33	1,00	-0,06
МЗЯ НГК	-0,16	0,13	0,68*	-0,14	-0,06	1,00

Примітка. У табл. 1–3: \* — вірогідні результати ( $P<0,05$ ).

грами епітеліоцитів СОПР може слугувати не лише скринінг-методом, а й повноцінним цитогенетичними аналізом.

Цікаво зазначити, що в межах одного типу клітин між показниками ФСГ існують інші залежності. Між індексом конденсації хроматину й активністю ядерцевого апарату епітеліоцитів визначено додатні, близькі до сильних, кореляції й у жінок ( $r=0,65$ ), і в чоловіків ( $r=0,62$ ). У клітинах крові кореляції між аналогічними індексами мали середні значення, відповідно  $r=0,35$  і  $r=0,33$  ( $P<0,05$ ). Варто зазначити, що між кількістю морфологічно змінених ядер та індексом хроматизації у чоловіків вірогідних кореляцій не виявлено. У нейтрофілах жінок зареєстровано середні від'ємні кореляції ( $r=-0,44$ ;  $P<0,05$ ). Закономірним був той факт, що індекс МЗЯ пов'язаний від'ємними кореляціями середньої сили з ядерцевим індексом в епітеліоцитах чоловіків ( $r=-0,32$ ) та слабкими зв'язками у жінок ( $r=-0,34$ ). Подібну закономірність виявлено і в каріограмі нейтрофілів.

Таким чином, кореляційний аналіз показників ФСГ показав подібні тенденції у формуванні взаємозв'язків між різними етапами реалізації біологічної інформації незалежно від типу тканин.

Наступним етапом математичного аналізу було вивчення кореляцій між індексами ФСГ епітеліоцитів і НГК при пародонтиті. Насамперед встановлено функціональні зв'язки між показниками експресії генів та ініціації трансляції. І в чоловіків, і в жінок із ГП I (початкового) ступеня розвитку виявлено сильні кореляції між ЯІ ( $r=0,71$ ), близькі до сильних між МЗЯ ( $r=0,67$ ) та ІХ ( $r=0,62$ ) (табл. 2). Отже, і при запаленні зберігається функціональна цілісність спадкового апарату організму.

Вивчення взаємозв'язку між послідовними етапами генної експресії в клітинах епітеліальної та сполучної тканини засвідчило, що між ІХ та ЯІ в усіх обстежених існують вірогідні додатні сильні кореляції в епітеліоцитах ( $r=0,72$ ) та зв'язки середньої сили в НГК ( $r=0,50$ ). Статевих відмінностей ФСГ при цьому не зареєстровано.

Патологічні зміни каріолеми зумовлюють зменшення активності транскрипції. Ймовірність деспіралізації ДНК і приєднання РНК-полімерази знижена в ядрах епітеліоцитів і НГК, що доводить велика кількість патологічних ядер. Саме тому між індексом останніх та ІХ виявлено від'ємні, близькі до сильних, кореляції ( $r=-0,65$ ;  $P<0,05$ ). Відповідно порушується синтез рибосомної РНК. Такий опосередкований механізм гальмування трансляції підтверджує можливість взаємозв'язку між МЗЯ та ЯІ ( $r=-0,23$ ).

У разі прогресування захворювання ГП II–III ступенів розвитку зберігаються функціональні кореляції між індексами ФСГ епітеліоцитів і НГК (табл. 3). Водночас між показниками ядерцевого апарату чоловіків і жінок ці взаємозв'язки мають середню силу, відповідно  $r=0,45$  і  $r=0,43$  ( $P<0,05$ ), порівняно з сильними в нормі та за ГП I (початкового) ступеня розвитку. Активність процесу синтезу іРНК зберігається в клітинах двох типів на достатньому рівні. Однак у жінок, на відміну від чоловіків, кореляції між усіма індексами ФСГ досягають середнього рівня. Це може бути зумовлено тим, що у вибірці жінок 12 % осіб мали спадкову обтяженість щодо ГП. Водночас аналіз кореляцій між кількісними показниками ФСГ жінок у межах одного типу клітин довів закономірну обернену залежність між збільшенням кількості патологічних ядер і зменшенням експресії генів у епітеліоцитах і НГК (відповідно  $r=-0,56$  і  $r=-0,39$ ). Від'ємні середні

Таблиця 2

**Кореляційні зв'язки між показниками функціонального стану геному епітеліоцитів і нейтрофільних гранулоцитів крові чоловіків і жінок, хворих на генералізований пародонтит I (початкового) ступеня розвитку (коефіцієнт парної кореляції —  $r_{xy}$ )**

Показники	Епітеліоцити СОПР			Нейтрофільні гранулоцити крові		
	ІХ	ЯІ	МЗЯ	ІХ	ЯІ	МЗЯ
Жінки						
ІХ епітеліоцитів	1,00	0,72*	-0,26	0,62*	0,72*	-0,25
ЯІ епітеліоцитів	0,72*	1,00	-0,29	0,52*	0,71*	-0,46*
МЗЯ епітеліоцитів	-0,26	-0,29	1,00	-0,58*	-0,29	0,67*
ІХ НГК	0,62*	0,52*	-0,58*	1,00	0,50*	-0,65*
ЯІ НГК	0,72*	0,71*	-0,29	0,50*	1,00	-0,23
МЗЯ НГК	-0,25	-0,46*	0,67*	-0,65*	-0,23	1,00
Чоловіки						
ІХ епітеліоцитів	1,00	0,55*	0,72*	0,95*	0,55*	0,44*
ЯІ епітеліоцитів	0,55*	1,00	0,49*	0,66*	0,47*	0,49*
МЗЯ епітеліоцитів	0,72*	0,49*	1,00	0,65*	0,50*	0,50*
ІХ НГК	0,95*	0,66*	0,65*	1,00	0,49*	0,41
ЯІ НГК	0,55*	0,47*	0,50*	0,49	1,00	0,22
МЗЯ НГК	0,44*	0,49*	0,50*	0,41	0,22	1,00

**Кореляційні зв'язки між показниками функціонального стану геному епітеліоцитів і нейтрофільних гранулоцитів крові чоловіків і жінок, хворих на генералізований пародонтит II–III ступенів розвитку (коефіцієнт парної кореляції —  $r_{xy}$ )**

Показники	Епітеліоцити СОПР			Нейтрофільні гранулоцити крові		
	ІХ	ЯІ	МЗЯ	ІХ	ЯІ	МЗЯ
<b>Жінки</b>						
ІХ епітеліоцитів	1,00	0,71*	-0,56*	0,48*	0,61*	-0,57*
ЯІ епітеліоцитів	0,71*	1,00	-0,32	0,48*	0,43*	-0,44*
МЗЯ епітеліоцитів	-0,56*	-0,32	1,00	-0,44*	-0,23	0,46*
ІХ НГК	0,48*	0,48*	-0,44*	1,00	0,66*	-0,39
ЯІ НГК	0,61*	0,43*	-0,23	0,66*	1,00	-0,30
МЗЯ НГК	-0,57*	-0,44*	0,46*	-0,39	-0,30	1,00
<b>Чоловіки</b>						
ІХ епітеліоцитів	1,00	0,63*	0,81*	0,83*	0,48*	0,63*
ЯІ епітеліоцитів	0,63*	1,00	0,53*	0,45*	0,45*	0,48*
МЗЯ епітеліоцитів	0,81*	0,53*	1,00	0,74*	0,32	0,79*
ІХ НГК	0,83*	0,45*	0,74*	1,00	0,45*	0,74*
ЯІ НГК	0,48*	0,45*	0,32	0,45*	1,00	0,28
МЗЯ НГК	0,63*	0,48*	0,79*	0,74*	0,28	1,00

кореляції встановлено між активністю ядерцевого апарату та МЗЯ.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити ще одну особливість. У чоловіків виявлено неузгодженість регуляторних процесів транскрипції та трансляції, на що вказують сильні додатні кореляції між МЗЯ та ІХ.

Підбиваючи підсумки вищевикладеного, можна констатувати, що між індексами ФСГ клітин СОПР і нейтрофілів периферійної крові у здорових осіб і хворих на ГП існують тісні кореляційні зв'язки. Отримані результати дають змогу використовувати неінвазійне дослідження ФСГ епітеліоцитів СОПР як скринінг-тест тяжкості перебігу й ефективності лікування генералізованого пародонтиту.

### Висновки

1. Кореляційний аналіз показників ФСГ довів, що у здорових осіб обох статей існують сильні додатні взаємозв'язки ( $r=0,7$ ) між ІХ, ЯІ та індексом МЗЯ каріограми епітеліальних клітин СОПР і нейтрофілів крові.

2. Отримані результати щодо коефіцієнтів кореляції свідчать про достатню інформативність індексів ФСГ епітеліальних клітин як інтегральних показників функціональної активності спадкового апарату організму.

3. Встановлено подібні тенденції у формуванні взаємозв'язків між різними етапами реалізації біологічної інформації в клітинах досліджуваних двох типів за генералізованого пародонтиту.

4. Вивченням кореляції між індексами ФСГ епітеліоцитів і НГК за генералізованого пародонтиту I (початкового) ступеня розвитку доведено збереження функціональної єдності спадкового апарату організму.

5. За ГП II–III ступенів розвитку кореляції між функціональними індексами ФСГ епітеліоцитів і НГК зберігаються, однак ці зв'язки середньої сили, а не сильні, як у здорових осіб і за ГП I (початкового) ступеня розвитку.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому перспективним вважаємо вивчення кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану геному й активності процесів ПОЛ при генералізованому пародонтиті.

Неінвазійне дослідження ФСГ епітеліоцитів СОПР може бути використане як скринінг-тест тяжкості перебігу й ефективності лікування генералізованого пародонтиту.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Мащенко І. С.* Вузлові питання клінічної пародонтології // Медичні перспективи. — 1996. — № 1. — С. 55-58.
2. *Данилевський Н. Ф., Борисенко А. В.* Заболевания пародонта. — К.: Здоров'я, 2000. — 462 с.
3. *Залетаева Т. А., Ерхов И. С., Гусев В. А.* Наследственные болезни человека. — Рязань, 1985. — 88 с.
4. *Нейко С. М., Чернюк Н. В., Ковальчук Л. С.* Бронхіальна астма: клініко-генетичні аспекти патогенезу, діагностики, лікування, профілактики. — К.: Здоров'я, 2003. — 166 с.
5. *Мюллер Х.-П.* Пародонтология: Пер. с нем. — Львов: ГалДент, 2004. — 256 с.
6. *Збарский И. Б.* Организация клеточного ядра. — М.: Медицина, 1988. — 366 с.
7. *Ганина К. П., Ясакова Л. М.* Итоги и перспективы изучения интерфазного ядра эукариот // Цитология и генетика. — 1990. — Т. 24, № 1. — С. 67-72.
8. *Ганина К. П., Центіло Т. Д., Бородай Н. В.* Цитологічні зміни букального епітелію у хворих на пародонтит // Лабор. діагностика. — 2000. — № 2. — С. 52-55.
9. *Botstein D., Risch N.* Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future

approaches for complex disease // Nat. Genet. — 2003. — Vol. 33. — P. 228-237.

10. *Аксенович Т. И.* Картирование генов, детерминирующих распространенные болезни человека // Мед. генетика. — 2006. — № 2 (44). — С. 11-15.

11. *Polymorphonuclear Leukocytes Induce PDGF Release from IL-1b Treated Endothelial Cell / Totani et al.* // Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — Vol. 18. — P. 1534-1540.

12. *Тепляков А. И.* Топография интерфазного хроматина нейтрофильных гранулоцитов при атеросклерозе: еще одно подтверждение активной экспрессии генов для завершения

ими функциональной программы // Иммунопатология, аллергия, инфектология. — 2004. — № 2. — С. 40-43.

13. *Ганина К. П.* Цитогенетическая диагностика в онкоморфологии. — К.: Наук. думка, 1980. — 176 с.

14. *Ковальчук Л. С., Ковальчук Н. В., Ілик В. В.* Виявлення ДНК в цитологічних препаратах: Рац. пропозиція № 30/2319. — Івано-Франківськ, 1997.

15. *Данилевский Н. Ф.* Систематика болезней пародонта // Вісник стоматології. — 1994. — № 1. — С. 17-21.

16. *Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2000. — 408 с.

*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**

УДК 618.1:616.24-002.5]-053

С. П. Польова

## ВПЛИВ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЖІНОК РІЗНИХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна*

УДК 618.1:616.24-002.5]-053

С. П. Полевая

## ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЙ

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина*

В статье приведены медицинские проблемы выявления и профилактики нарушений репродуктивной системы у женщин разных возрастных групп, больных туберкулезом. Выявлена патогенетическая связь морфологических и функциональных изменений функции женских половых органов с периодом первичной туберкулезной интоксикации.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, туберкулез, девочки-подростки, женщины репродуктивного возраста.

UDC 618.1:616.24-002.5]-053

S. P. Poliova

## THE INFLUENCE OF TUBERCULOSIS INTOXICATION ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS

*Bucovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

The paper deals with medical problems of detecting and preventing disturbances of the reproductive system in women of different age groups, suffering from tuberculosis. A pathogenetic correlation of morphologic and functional dysfunctions of the female genitalia with the period of primary tuberculosis intoxication has been revealed.

**Key words:** reproductive health, tuberculosis, adolescent girls, women of reproductive age.

### Вступ

В умовах поглиблення епідемії туберкульозу в Україні викликає занепокоєння зростання захворюваності серед жіночого населення. Туберкульоз — хвороба агресивна, що уражає всі вікові та соціальні верстви населення, причому найбільш негативно вона впливає на дітей [2; 5; 7].

Проблеми охорони репродуктивного здоров'я жінок, дітей і підлітків за умов поширення туберкульозу набувають характеру першочергових завдань національної політики, оскільки від їх вирішення залежить майбутнє країни [1; 4]. Формування здоров'я жінок відбувається на фоні збереження репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків, діагностики порушень фізичного та психічного розвитку і зростання таких соціально значущих захворювань, як туберкульоз, СНІД та ін. Максимальне зростання порушень функції

статевої системи в осіб, хворих на туберкульоз, спостерігається у 12–13 років, що пов'язано з гормональними перебудовами, закладенням основ способу життя й статевій поведінки і надалі визначатиме їхнє фізичне і психічне здоров'я [3; 6; 8]. Тому зростання захворюваності на туберкульоз серед різних вікових категорій жіночого населення призводить до необхідності розробки і впровадження комплексу профілактичних і оздоровчих заходів із метою охорони їх репродуктивного здоров'я.

**Мета** дослідження — вивчити стан репродуктивного здоров'я у дівчаток-підлітків, інфікованих мікобактеріями туберкульозу.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 125 дівчаток-підлітків віком від 7 до 18 років із порушенням репродуктивної системи. Проведена вибірка 35 дівчаток, інфікованих

мікобактеріями туберкульозу та контактних із хворими на туберкульоз. Використані загальноклінічні, імунологічні, гормональні, мікробіологічні методи дослідження. Ультразвукове і спеціальне гінекологічне обстеження проводилося всім пацієнткам, діагностична лапароскопія — за показаннями. Поліморфізм ДНК дітей і мікобактерій досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів проведення комплексної науково-дослідної роботи на кафедрі акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології показав, що за період 2002–2005 рр. спостерігалось істотне зростання гінекологічної патології у дівчаток-підлітків. Найчастіше траплялися запальні захворювання статевих органів, відхилення у формуванні репродуктивної системи: порушення менструального циклу, дисменорея, затримка статевих органів й аномалії розвитку статевих органів [1; 8].

Серед цих пацієнток усе частіше виявлялися випадки інфікування дітей мікобактеріями туберкульозу, що супроводжується не тільки кількісними, але й якісними змінами структури гінекологічної захворюваності серед дівчаток.

Нами обстежено 125 дівчаток препубертатного і пубертатного віку з порушеннями репродуктивної системи. Серед них виявлено 35 підлітків, інфікованих мікобактеріями туберкульозу (МБТ): у 24 дітей діагностовано позитивний віраж туберкулінової проби Манту, 6 — хворіли на вперше виявлений туберкульоз легень інфільтративної форми і лімфатичних вузлів, 5 — тривалий час перебували у вогнищах туберкульозної інфекції.

Порушення репродуктивної системи в усіх обстежуваних дівчат були такими: ювенільні кровотечі та порушення менструального циклу — в 47,4 % випадків, запальні захворювання статевих органів — у 31 %, кістоми яєчників — у 9,1 %, аномалії розвитку — 5,1 %, первинні та вторинні аменореї — у 4,6 % та синіхії соромітних губ — у 2,8 %. Діагностика й оперативна лапароскопія проведені у 17 дівчаток: у 9 осіб із приводу видалення кіст і кістом яєчника, у 5 — діагностики аномалій розвитку статевих органів (із них три випадки — синдром Рокитанського — Кюстнера), у 2 — із приводу дермоїдних кіст яєчника й у 1 — перекручування гематосальпінксу.

Вогнища хронічної інфекції та супровідну патологію спостерігали у 82 % випадків із 125 дітей. Серед 35 підлітків, інфікованих мікобактеріями туберкульозу, виявлено порушення репродуктивної системи: у 25 — запальні захворювання статевих органів, у тому числі кісти і кістоми яєч-

ників, у 6 — ювенільні кровотечі, у 3 — аномалії розвитку та в 1 — первинна аменорея. Лапароскопія з діагностичною метою застосована у 5 дітей з аномаліями розвитку статевих органів та у 8 — з приводу видалення кіст і кістом яєчника. У даній категорії підлітків проведено клініко-імунологічний аналіз із урахуванням результатів туберкулінодіагностики (проба Манту з 2ТО) за даними карти щеплень.

Імунологічні дослідження включали визначення відносного вмісту популяцій і субпопуляцій лімфоцитів методом непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл. Визначали загальний вміст лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперів/індукторів (CD4<sup>+</sup>), Т-супресорів/цитотоксичних клітин (CD8<sup>+</sup>), В-лімфоцитів (CD22<sup>+</sup>); функціональну активність Т-лімфоцитів у реакції бластної трансформації (РБТЛ) на туберкулін і фітогемоглютинін (ФГА), стан гуморальної ланки імунітету за рівнем IgG, IgA, IgM у сироватці крові; фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за їх здатністю поглинати дріжджі та в тесті з нітросинім тетразолам (НСТ-тест) і вмістом катіонних білків. Із 35 туберкулінопозитивних дівчаток зі слабо вираженою проліферацією на туберкулін у РБТЛ 11 дітей обстежено повторно, причому у трьох реакція Манту виявилася сумнівною. Обстеження цієї групи пацієнток показало загальну алергічну реакцію у 9 дівчаток, глистну інвазію — у 4, а соматичну патологію — у переважної більшості хворих.

Вміст Т-клітин (CD3<sup>+</sup>), як відносний, так і абсолютний, був зниженим, причому це зменшення відбувалося за рахунок зниження і TCD4<sup>+</sup> і TCD8<sup>+</sup> клітин. Функціональна активність Т-клітин у РБТЛ на туберкулін (ППД) у відсотках вірогідно підвищувалася, а на ФГА — знижувалася. Спостерігалось також пригнічення В-клітинної ланки імунітету: вміст CD22<sup>+</sup> лімфоцитів, IgA й IgG знижувався. Порушувалася також і фагоцитарна функція нейтрофілів (статистично вірогідно зменшувалось фагоцитарне число (ФЧ), показники спонтанного і стимульованого НСТ-тесту, вміст катіонних білків).

З метою виявлення механізмів впливу генотипу мікобактерій туберкульозу в дівчаток-підлітків на прояви гінекологічної захворюваності нами використовувалися методи генетичного типування. Генетична ідентифікація культур МБТ проводилася в лабораторії кафедри клінічної імунології, генетики і медичної біології (зав. кафедри — проф. Ю. І. Бажора) Одеського державного медичного університету.

У пацієнток, інфікованих МБТ, вивчали особливості HLA-DRB1 генотипу. Виявлено, що у групі дівчаток із позитивним віражем проби



## ЛІТЕРАТУРА

Манту і хворих на туберкульоз вірогідно знижена частота зустрічальності алеля HLA-DRB1 01 специфічності, що розцінюється як фактор генетичного ризику виникнення туберкульозу. Динаміка досліджень показала, що у дівчаток, хворих на туберкульоз легень (6 осіб), алель гена HLA-DRB1 зумовлює більш сприятливий перебіг туберкульозної інфекції. У дівчаток із сімейним контактом із хворими на туберкульоз виявлено ген з алелем 16 і відмічена чітка тенденція до зростання його частоти: у дітей, інфікованих МБТ, він траплявся удвічі частіше порівняно з іншими підлітками. Цей факт є прогностичним щодо виникнення туберкульозу у майбутніх жінок, а типування гена HLA-DRB1 є раннім діагностичним критерієм перебігу і розв'язання туберкульозного процесу.

Тільки у двох осіб, хворих на туберкульоз, методом бактеріоскопії виявлено МБТ. Методом генотипування визначили належність їх до генотипу *Beijing*, що вказує на високий ризик прояву туберкульозу, особливо у підлітків без специфічності 01 гена HLA-DRB1.

Ретроспективний аналіз проведених нами попередніх досліджень щодо порушень репродуктивної функції у жінок фертильного віку, хворих на туберкульоз, показав, що первинне інфікування, перші прояви туберкульозного ураження та перехід первинних форм туберкульозу у вторинні найчастіше збігається з періодом статевого дозрівання жінок. Тому лише ретельний клінічний аналіз захворювання у поєднанні з імунологічними та генетичними методами дослідження сприятиме поглибленому опануванню патогенетичного механізму інфікування МБТ жіночих статевих органів.

## Висновки

1. Визначення генотипу дівчаток-підлітків, інфікованих МБТ, із порушеннями репродуктивної системи служить раннім прогностичним критерієм перебігу і розв'язання туберкульозного захворювання жіночих статевих органів.

2. Вивчення генетичних детермінант туберкульозу дозволяє проникнути у механізми імунітету й патології органів і систем за умов туберкульозу з метою удосконалення їх діагностики.

**Перспективи подальших досліджень.** Молекулярно-генетичні методи дослідження стали широко впроваджуватися в практичну медицину з метою удосконалення діагностики та прогнозування перебігу туберкульозного процесу. Однак інформація щодо генів, які беруть участь у контролі туберкульозної інфекції, структурі спадковості та впливі на перебіг захворювання, потребує подальшого вивчення.

1. Андрієць О. А., Юзько О. М., Польова С. П. Профілактика запальних захворювань зовнішніх статевих органів після оперативної лапароскопії у дівчат пубертатного віку // Одес. мед. журнал. — 2001. — № 2 (64). — С. 26-27.

2. Бажора Ю. І., Чеснокова М. М., Польова С. П. Роль генотипу людини в прогнозуванні ризику захворювання на туберкульоз // Матер. міжнар. наук.-практ. конф. «Розвиток наукових досліджень 2005»: Полтава, 7–9 листопада 2005 р. — Полтава, 2005. — С. 11-12.

3. Бородулина Е. А., Бородулин Б. Е. Проблемы выявления инфицирования *Mycobacteria tuberculosis* детей с атопическими заболеваниями в практике врача-педиатра // Педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 36-40.

4. Вдовиченко Ю. П., Тименко Т. М. Оптимізація медико-соціальної допомоги зі збереження репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2006. — № 3. — С. 96-97.

5. Репродуктивне здоров'я жінок, хворих на туберкульоз / В. Й. Кресюн, М. М. Чеснокова, С. П. Польова, Ю. І. Бажора // Матер. VIII міжнар. наук.-практ. конф. «Наука і освіта». — 2005. — Т. 24. — С. 16-17.

6. Мельник В. М. Проблеми своєчасної діагностики і профілактики туберкульозу в Україні // Журн. практ. лікаря. — 2004. — № 4. — С. 2-6.

7. Туберкулез у детей / В. П. Костромина, Е. А. Речкина, Е. В. Деркач, О. Н. Белгородцева // Doctor. — 2002. — № 4. — С. 41-43.

8. Частота урогенітальної інфекції у дівчаток та підлітків на Буковині / О. А. Андрієць, О. М. Юзько, А. В. Куріцин та ін. // Матер. трудов IX областн. конф. урологів и гинекологів «Актуальні проблеми урогинекології», Харьков, 21–22 июня 2001 г. — Харьков, 2001. — С. 203-205.

УДК 618.3-06:618.15-022.7/616-008.92

В. П. Міщенко, д-р мед. наук, проф.,  
Т. З. Читанава

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ У ЖІНОК ІЗ БАКТЕРІАЛЬНИМ ВАГІНОЗОМ І ДИСМІКРОЕЛЕМЕНТОЗОМ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 618.3-06:618.15-022.7/616-008.92

В. П. Мищенко, Т. З. Читанава

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ У ЖЕНЩИН С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ И ДИСМИКРОЭЛЕМЕНТОЗОМ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проведен анализ течения гестационных процессов в I триместре у 143 беременных с бактериальным вагинозом и нарушением обмена макро-, микроэлементов (основная группа) и 63 беременных с нормоценозом и промежуточным типом биоценоза влагалища (контрольная группа). Течение беременности в I триместре у женщин с бактериальным вагинозом и дисбалансом обмена макро-, микроэлементов в крови, моче и влагалищном содержимом осложняется гестационным пиелонефритом, анемией, угрозой выкидыша, спонтанным абортom. Существует реальная угроза развития инфекционного процесса вследствие дисбаланса содержания эссенциальных и токсичных макро-, микроэлементов. Подтверждением этого служит параллелизм между концентрацией цинка, железа, кальция и свинца в крови, моче, влагалищном содержимом женщин с бактериальным вагинозом. Дисбаланс содержания макро-, микроэлементов создает условия, способствующие реализации имеющихся этиологических факторов развития инфекционных заболеваний и их последствий.

**Ключевые слова:** беременность, бактериальный вагиноз, дисмикроэлементоз.

UDC 618.3-06:618.15-022.7/616-008.92

V. P. Mischenko, T. Z. Chitanava

## THE CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PREGNANCY COURSE IN THE FIRST TRIMESTER IN WOMEN WITH BACTERIAL VAGINOSIS AND DYSMICROELEMENTOSIS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The analysis of the pregnancy course in I trimester is carried out in 143 pregnant women with bacterial vaginosis and dismicroelementosis and 63 pregnant women with normocenosis. The pregnancy course in I trimester in women with bacterial vaginosis and imbalance in exchange of macro-, microelemets in blood, urine and vaginal contents is complicated with pyelonephritis and anemia, threat of abortion, spontaneous abortion. There is a real threat of development of infectious process owing to imbalance of contents of essential and toxic macro-, microelemets. The basis for this purpose is parallelism between concentration of zinc, iron, calcium and lead in blood, urine, vaginal contents of women with bacterial vaginosis. Imbalance in contents of macro-,microelemets creates conditions which assist in realizing available etiological factors of infectious diseases and their consequences development.

**Key words:** pregnancy, bacterial vaginosis, dismicroelementosis.

Бактеріальний вагіноз (БВ) посідає певне місце серед хвороб, які виникають унаслідок статевих контактів, і є одним із виявів інфекційного незапального синдрому, який найчастіше трапляється і характеризується високою концентрацією облигатно-анаеробних мікроорганізмів і різким зниженням або повною відсутністю лактобацил у вагінальному секреті, що пов'язано з дисбіозом піхвового біотипу [1–4].

За даними окремих авторів, БВ виявляється в 10–35 % жінок репродуктивного віку, поширеність його варіює від 4 до 95 % випадків [9; 15].

Останніми роками в багатьох роботах зазначається, що глибокі порушення піхвової мікрофлори при БВ є фактором ризику стосовно подальшого розвитку ендометриту, сальпінгіту, хоріоамніоніту, висхідного уретриту, передчасних пологів, ускладнених пологів і абортів, роз-

родження з низькою масою новонародженого (менше 2500 г) [5; 6].

Складність лікування даних процесів полягає у наслідковому розвитку імунологічних порушень, наявності асоціацій мікроорганізмів, ембріон- і фетотоксичній дії медикаментозних препаратів, що затримує своєчасний початок лікування, нерідко — в недооцінці згубної дії піхвових інфекцій на організм вагітної та фетоплацентарний комплекс [7–10].

За даними ВООЗ (2003), у 89,5 % хворих виявляються змішані форми вагінозів (асоціації трихомонад, мікоплазм, гарднерел, гонококів, хламідій, дріжджоподібних грибів, уреоплазм тощо). Тільки 10,5 % хворих мають моноінфекцію сечостатевого тракту. Розвиток імунодепресивних станів на фоні бактеріально-вірусної інфекції можна розглядати як наслідок динаміч-

ної зміни етіологічної структури інфекційної патології, порушення піхвового мікробіоценозу та дисмікроелементозів [11–15]. З огляду на це, викликає обґрунтований інтерес вивчення екологічно залежних ланок патогенезу піхвових інфекцій, а також методів їх профілактики та лікування, що визначило мету і завдання роботи.

Комплексне поглиблене вивчення даних питань дає можливість розробити більш досконалі алгоритми лікувально-діагностичних методів, спрямованих на збереження здоров'я матері й дитини, отже — генофонду України.

**Мета** роботи — визначити клініко-лабораторні особливості перебігу гестаційних процесів у жінок із бактеріальним вагінозом і дисмікроелементозом.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися за такими напрямками:

1) вивчення анамнезу, в тому числі сімейного, професійного;

2) вивчення клінічного стану жінок контрольної й основної груп;

3) лабораторна оцінка показників крові: гемограма, коагулограма, печінкові проби, вміст загального білка та білкових фракцій, глюкози в крові матері; урограми, проби за Амбурже, Нечипоренком, Зимницьким, бактеріологічне, бактеріоскопічне дослідження сечі; бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень із піхви, цервікального каналу, уретри;

4) вивчення гормональної функції ФПК;

5) вивчення вмісту мікро-, макроелементів у крові, сечі, піхвовому вмісті вагітних атомно-абсорбційним методом;

6) вивчення частоти виявлення специфічних імуноглобулінів IgG, IgM до CMV, VHS, *Chlamidia trachomatis*;

7) ультразвукова оцінка стану ФПК апаратом “Kranzbuller”;

8) статистична обробка матеріалу на персональному комп'ютері в електронних таблицях Microsoft Excel для Windows 98 із використанням прикладних програм.

Обстежено 206 (100 %) вагітних. Контрольну групу (I) утворили 63 (30,6 %) жінки з необтяженим перебігом вагітності. До основної групи (II) включили 143 (69,4 %) вагітних із верифікованим БВ, який визначали на основі сукупності клінічних ознак і лабораторних тестів.

Основна кількість — 143 (69,4 %) обстежуваних були у віці найбільшої репродуктивної активності — (22±2 роки). Службовці становили 87 (42,2 %), домогосподарки — 57 (27,7 %), студентки — 34 (16,5 %), робітничі — 28 (13,6 %).

Порушення менструальної функції були у 58 (28,2 %) жінок (олігоменорея — у 23 (11,2 %), поліменорея — у 35 (16,9 %)). Гормональні контрацептиви в анамнезі застосовували 94 (45,3 %) обстежуваних.

Захворювання серцево-судинної системи мали 86 (41,7 %) осіб, сечовидільної системи — 39 (18,9 %), ендокринопатії — 40 (19,4 %), поєднану патологію — 105 (50,9 %) жінок. Запальні процеси піхви в анамнезі становили 104 (50,5 %), випадки БВ — 92 (44,7 %), ерозія шийки матки — 29 (14,1 %), ендочервіцит — 31 (15,0 %). У 92 (44,7 %) жінок були в анамнезі аборти: штучні — у 52 (56,5 %), мимовільні — у 21 (22,8 %), аборт, що не відбувся — у 19 (20,7 %).

### Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні симптоми БВ проявились у 39 (27,3 %) жінок основної групи у терміні 4–12 тиж, у 76 (53,1 %) — у терміні 11–12 тиж. Клінічна картина БВ проявлялась у 93 (65,0 %) пацієнток надмірними пінистими виділеннями зі статевих шляхів білого або сірого кольору з неприємним запахом, свербіжем, печінням у ділянці піхви, дизуричними явищами. Неприємні відчуття під час статевих зносин відмічали 58 (40,6 %) обстежуваних. Біль унизу живота відмічали 105 (73,4 %) обстежуваних. У пацієнток спостерігалася періодична субфебрильна гіпертермія тіла. Загроза викидня була діагностована у 117 (81,8 %) жінок основної групи. У терміні 10–11 тиж вагітність завершилася спонтанним абортom у 13 (9,1 %) жінок основної групи. У 11 (7,7 %) пацієнток основної групи діагностовано аборт, що не відбувся, в терміні 10–11 тиж.

У жінок основної групи частота раннього токсикозу становила 39 (27,3 %), контрольної — 9 (14,3 %) випадків. Ранній токсикоз у терміні 4–6 тиж вагітності діагностовано у 71 (49,7 %) жінки, у терміні 8–10 тиж — у 36 (25,2 %). У 26 (18,2 %) жінок основної групи верифіковано гестаційну анемію I ступеня, яка проявлялась загальним нездужанням, частим головним болем, блідістю шкіри і слизових оболонок і була підтверджена лабораторними даними. При цьому анемія I ступеня була діагностована у 21 (14,7 %) пацієнтки з гестаційним пієлонефритом, який проявлявся ниючими болями у попереку, загальним нездужанням у 19 (90,5 %), підвищенням температури до субфебрильних значень у 16 (76,2 %), позитивним симптомом Пастернацького, дизуричними явищами у 21 (100 %) жінки. У 25 (17,5 %) обстежуваних жінок основної групи діагностовано ерозію шийки матки, у 35 (24,5 %) — ендочервіцит.

Активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) мав тенденцію до зниження. Рівень глюкози крові був у межах фізіологічних норм (4,1 ммоль/л), а рівень загального білка у 47 (33,8 %) жінок основної групи був нижчим від норми на 11,3 % і знижувався в процесі гестації.

У I триместрі вміст плацентарного лактогену (ПЛ) і естріолу в основній групі був вірогідно вищий (P<0,05) порівняно з даними контрольної групи при нормальних показниках прогестерону.

Вміст мікроелементів (МЕ) у суцільній крові матерів контрольної (I) групи у I триместрі вагітності узгоджується з регіонарними показниками. У контрольній групі рівень Zn і Cu був вищим порівняно з показниками основної групи, а вміст вітальних елементів (Fe, Ca, Mn) та Pb — вірогідно вищим ( $P < 0,001$ ) у жінок із БВ (табл. 1).

Визначення концентрації макро-, мікроелементів у піхвовому вмісті у вагітних основної групи показало, що у I триместрі існує вірогідна різниця показників порівняно з контролем. Так, концентрація Fe, Ca, Mg, Zn у піхвовому вмісті вагітних із БВ перевищує показники регіонарної норми в 2,4; 2,3; 2,3; 1,9 рази відповідно (табл. 2).

Вміст макро-, мікроелементів у сечі матері при БВ у I триместрі (Zn, Fe, Cu, Mn) та Pb був нижчим, ніж у контрольній групі, причому Cu і Pb — вірогідно ( $P < 0,05$ ) (табл. 3).

Антитіл класу IgM до інфекцій групи TORCH у I триместрі не було. Частота виявлення залишкових антитіл класу IgG до CMV, VHS, Ch. trach. становить 70,8; 79,2; 55,6 % відповідно.

За даними результатів бактеріоскопічного дослідження піхвових виділень, у 100 % жінок

Таблиця 1

**Вміст макро-, мікроелементів у суцільній крові матері у I триместрі вагітності**

МЕ	I група, n=21	II група (БВ), n=21
Zn, мкмоль/л	132,60±0,34	94,10±0,39*
Fe, мкмоль/л	18,10±0,06	21,20±0,04*
Ca, ммоль/л	2,97±0,01	3,03±0,01*
Cu, мкмоль/л	21,40±0,06	20,00±0,07*
Pb, нмоль/л	0,940±0,003	1,100±0,004*
Mn, мкмоль/л	232,0±0,7	256,0±1,1*

Примітка. \* —  $P < 0,001$  по відношенню до I групи.

Таблиця 2

**Вміст макро-, мікроелементів у піхвовому вмісті матері в I триместрі вагітності**

МЕ	I група, n=21	II група (БВ), n=21
Fe, мг/л	1,34±0,02	3,26±0,01*
Ca, мг/л	5,60±0,01	12,60±0,04*
Mg, мг/л	3,20±0,02	7,20±0,03*
Zn, мг/л	4,30±0,03	8,30±0,02*

Примітка. У табл. 2 і 3: \* —  $P < 0,05$  по відношенню до I групи.

Таблиця 3

**Вміст макро-, мікроелементів у сечі матері в I триместрі вагітності**

МЕ	I група, n=21	II група (БВ), n=21
Zn, мкмоль/л	0,85±0,03	0,70±0,03*
Fe, мкмоль/л	0,89±0,02	0,780±0,011*
Cu, ммоль/л	0,025±0,001	0,017±0,001*
Mn, мкмоль/л	0,031±0,001	0,022±0,001*
Pb, мкмоль/л	1,33±0,05	1,01±0,04*

контрольної групи протягом I триместру визначено I–II ступені чистоти піхви. У пацієток із БВ I–II ступені чистоти піхви не спостерігалися; II–III, III–IV, IV ступені чистоти піхви визначено у 22 (15,4 %), 93 (65 %), 28 (19,6 %) вагітних із БВ відповідно. Кислотність піхвового вмісту в міру погіршення ступеня чистоти піхви змінювалася у бік лужного середовища: pH 4,5±0,1.

Основними представниками мікрофлори піхви, цервікального каналу й уретри у вагітних контрольної групи є *Lactobacillus*, *St. epidermidis*, *St. saprophyticus*, *Echerichia coli*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides sp.*, які зумовили I–II ступені чистоти піхви внаслідок низького ступеня обміненія органа (до 10<sup>4</sup> КУО/мл).

При БВ у I триместрі лактобактерії у піхвовому вмісті становили 6,1 %, у цервікальному каналі — 2,0 % і були відсутні в уретрі; *Bifidobacterium* становили 6,1; 4,1; 2,0 % відповідно. У діагностичних титрах визначені у піхвовому вмісті, цервікальному каналу й уретрі: *Bacteroides sp.* (59,2; 42,9; 34,7 %), *Gardnerella vag.* (100; 18,4; 10,2 %), *Peptococcus* (8,2; 6,1; 4,1 %), *C. trachomatis* (2,04; 12,2; 6,1 %), *St. epidermidis* (4,1; 32,7; 2,0 %), *St. saprophyticus* (4,1; 38,8; 2,0 %), *St. aureus* (6,1; 12,2; 5,8 %) відповідно.

Співвідношення кількості випадків визначення гарднерел у матеріалі з заднього склепіння піхви до матеріалу з цервікального каналу й уретри становило 1:5 і 1:3 відповідно. Подібна картина відносно спектра і частоти висіюваності мікроорганізмів простежується у вагітних із гестаційним пієлонефритом з акцентом на дріжджоподібний грибок.

**Висновки**

Перебіг вагітності в I триместрі у жінок із бактеріальним вагінозом і дисбалансом обміну макро-, мікроелементів у крові, сечі та піхвовому вмісті супроводжується гестаційним пієлонефритом, анемією, загрозою викидня, спонтанним абортom.

Підвищується загроза розвитку інфекційного процесу внаслідок дисбалансу вмісту есенціальних і токсичних мікро-, макроелементів. Про це свідчить паралелізм між концентрацією цинку, заліза, кальцію та свинцю в крові, сечі, піхвовому вмісті жінок із бактеріальним вагінозом. Дисбаланс вмісту МЕ створює умови, що сприяють реалізації наявних етіологічних факторів розвитку інфекційних ускладнень та їх наслідків.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бактеріальний вагіноз / Г. И. Герасимович, Л. П. Титов, Р. Л. Коршикова, М. Р. Сафина // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 3. — С. 107-112.
2. Бактеріальний вагіноз: основные проявления, диагностика, лечение / А. А. Кубанова, В. А. Аковбян, С. М. Федоров и др. // Вестн. дерматол. и венерологии. — 1996. — № 2. — С. 76-77.

3. *Бактериальный вагиноз и его влияние на послеабортные осложнения: Обзор / Л. В. Иванова, Л. А. Штивель, А. М. Попов, Н. Н. Немец // Журн. акушерства и женск. бол-лезней. — 1999. — Вып. 4. — С. 61-64.*

4. *Выявление и коррекция нарушений обмена макро- и микроэлементов: Метод. рекомендации / А. В. Скальный, А. Т. Быков, М. Г. Скальная и др. — М., 2000. — 32 с.*

5. *Запорожан В. М., Мищенко В. П. Антропогеннозалежні стани в акушерстві та перинатології. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2001. — 154 с.*

6. *Запорожан В. Н., Гоженко А. И., Мищенко В. П. Состояние проблемы гестационных микроэлементозов // Вісн. асоціації акушерів-гінекологів України. — 2001. — № 1 (11). — С. 6-11.*

7. *Зербино Д. Д. Экологическая патология и экологическая нозология // Архив патологии. — 1996. — Т. 58, № 3. — С. 10-15.*

8. *Зербино Д. Д., Соломенчук Т. Н., Постышиль Ю. А. Свинец — этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства // Там же. — 1997. — № 1. — С. 9-12.*

9. *Мищенко В. П. Вплив токсичних металів на перебіг пологів у жінок, інфікованих інфекціями групи TORCH // Матеріали X З'їзду акушерів-гінекологів України. — Одеса, 1996. — С. 16.*

10. *Мищенко В. П. Проблема микроэлементозов в акушерстве и перинатологии // Междунар. мед. журнал. — 2001. — № 2. — С. 38-41.*

11. *Мищенко В. П., Нікогосян Л. Р. Клінічне значення вмісту в крові вагітних макро-, мікроелементів при багатоводді // Вісн. наук. досліджень. — 2003. — № 1. — С. 65-68.*

12. *Мищенко В. П., Тимофеева С. В. Піелонефрит вагітних при вмісті в крові токсичних металів у допустимих концентраціях і вище // ПАГ. — 2000. — № 4. — С. 84-86.*

13. *Мищенко В. П. Плацентарна недостатність в умовах сучасної екологічної ситуації (діагностика, профілактика та лікування): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. (14.01.01) / Одес. держ. мед. ун-т. — Одеса, 1998. — 32 с.*

14. *Чайка В. К. Инфектология. — Донецк, 1998. — 177 с.*

15. *Шендеров Б. А. Микробная экология и функциональное питание. — М.: Изд-во ГРАНТЬ, 1998. — Т. 2. — 416 с.*

**УДК 618.41-174-055.2:616-002.3**

**Е. В. Шамік**

## **ПЕРСПЕКТИВИ ЗМЕНШЕННЯ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ КЕСАРЕВОМУ РОЗТИНІ**

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

**УДК 618.41-174-055.2:616-002.3**

**Э. В. Шамик**

## **ПЕРСПЕКТИВЫ УМЕНЬШЕНИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ**

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Сегодня наиболее распространенным методом хирургических родов является кесарево сечение. В статье представлены средства профилактики осложнений кесарева сечения.

Эта проблема в дальнейшем требует более глубокого, многогранного изучения, разработки высокоэффективной комплексной профилактики, направленных на этиопатогенетические звенья осложнений на протяжении беременности, родов, послеродового периода.

**Ключевые слова:** профилактика, кесарево сечение, диагностика, гнойно-септические осложнения, тактика ведения.

**UDC 618.41-174-055.2:616-002.3**

**E. V. Shamik**

## **PROSPECTS FOR DECREASE IN INCIDENCE OF PYO-SEPTIC COMPLICATIONS DURING CESAREAN SECTION**

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

Nowadays the most popular method of surgical confinement is cesarean section. The methods of prophylactic of complications of cesarean section are presented in this article.

The given problem further requires deeper and many-sided research, working out high-effective complex prophylaxis directed at all ethiopathogenetic sections of complications during pregnancy, labour, post-natal period.

**Key words:** prophylaxis, cesarean section, diagnosis, pyo-septic complication, tactics of conducting.

Кесарів розтин (КР) є найдавнішою операцією в історії медицини. Згідно з грецькою легендою, бог лікування Асклепій був народжений за допомогою кесаревого розтину, який здійснив його батько Аполлон, що витягнув немовля з черева вмираючої матері — богині Кароніди. У стародавні часи кесарів розтин довго залишався

основним методом оперативної допомоги породіллі, хоча в стародавніх джерелах описані власне операції без згадок про результат. Кесарів розтин у нижньому сегменті матки поперечним розрізом, що нині є основним методом, було розроблено в 20-ті роки ХХ ст. у США і вдосконалено в 30-ті роки в Німеччині. У Росії техніку да-

ної операції освоїли хірурги П. Занченко (1935) і Л. Гусаков (1939).

Проблема операції КР є однією з найактуальніших у сучасному акушерстві. Протягом останніх десятиріч відмічена загрозлива тенденція до підвищення відсотка оперативних пологів [1; 2], і це, скоріше за все, пов'язано не стільки зі зміною показань до кесаревого розтину, як зі свідомою «агресивністю» акушерства, яка певною мірою стала нормою ведення вагітності й пологів і, на жаль, не завжди зі сприятливим результатом. Сьогодні вважається, що частота КР 8–9 % [3] обумовлює оптимальне співвідношення між материнською та дитячою захворюваністю і смертністю, однак, на думку автора, оптимальним показником є середній відсоток кесаревого розтину за 5–10 років (так само і показник перинатальної смертності), взятий окремо по кожному родопомічному закладу, і лише відхилення більше 2δ можна вважати за невиправданий «ультрахірургічний» напрямок у даному лікувальному закладі.

Незважаючи на певні зміни в структурі перинатальної смертності, в літературі зустрічаються лише поодинокі повідомлення про перинатальні втрати після оперативних пологів — до 1,9 % [4]. Причини перинатальної смертності при абдомінальних пологах повністю не вивчені та не з'ясовані. Пов'язано це з обмеженими можливостями прогнозування наслідку операції для плода в кожному конкретному випадку. Безсумнівно, що такі піхвові розроджуючі операції, як застосування акушерських щипців, вакуум-екстракція плода, комбінований зовнішньовнутрішній поворот, витягання плода за тазовий кінець, більш травматичні для плода, ніж своєчасно і правильно проведений кесарів розтин [5]. Враховуючи збільшення відсотка кесаревого розтину в інтересах плода, можливість зниження перинатальних втрат вбачається в створенні спеціалізованих перинатальних клінік, удосконаленні реанімаційної служби новонароджених, взагалі в акцентуації уваги не стільки на акушерстві, скільки на перинатології.

Водночас актуальним стає питання зростання гнійно-септичних ускладнень (ГСУ). Факторами, які сприяють підвищенню ГСУ, стали: створення великих акушерських стаціонарів, повторна госпіталізація жінок протягом вагітності з різними формами патології, використання інвазивних методів діагностики, впровадження в практику оперативних втручань у вагітних.

Говорячи про показання до абдомінального розродження, необхідно наголосити, що в сучасних умовах поділ на показання з боку матері та плода є умовним, тим більше, що протокол операції часто, так само як і історія пологів, оформлюється після операції, відповідно суб'єктивізм у трактуванні показань, які відображаються в звіті та мають свої діапазони, змушує практичного лікаря дещо вільніше й інакше підходити до встановлення діагнозу.

При виконанні кесаревого розтину можливі ускладнення, пов'язані з синдромом аортокавальної компресії, аспіраційним синдромом, а також труднощі при виведенні голівки плода, при кровотечі, пораненні сечового міхура, сечівника, кишечника тощо [6; 7]. У зв'язку з цим постає питання: чи кожна вагітність із показаннями до операції повинна закінчуватись оперативним розродженням? У багатьох випадках, особливо при великому плоді, сідничному передлежанні, гострій дисфункції плаценти, при моніторингу дилема «бути чи не бути» розв'язується досвідом і підходом не з боку показань до КР, а переглядом ситуації стосовно даної жінки (індивідуалізація ситуації). Тобто доцільніше говорити про оптимальну частоту абдомінального розродження при конкретному виді акушерської патології.

Кількість інфекційних ускладнень після кесаревого розтину незначна та має тенденцію до зниження. Але КР — це операція, тому можливі звичайні хірургічні ускладнення — перитоніт, повна або часткова неспроможність швів. Серед запальних ускладнень після КР найчастіше зустрічаються ендоміометрит і ранова інфекція [8; 9]. Це пов'язано з тим, що згустки крові, залишки некротизованої децидуальної тканини, які містяться в порожнині матки відразу після операції, а також локальні зміни, пов'язані з травматизацією матки під час хірургічного втручання (набряк, ішемія тканин, наявність мікрогематом у ділянці шва, велика кількість шовного матеріалу в поєднанні з постійною високою температурою), є факторами, що передують розвитку ускладнень і створюють сприятливе середовище для розвитку в матці мікроорганізмів. При ендометриті після КР відбувається первинне інфікування всієї ділянки відновленого розтину на матці та швидке поширення запального процесу за межі слизової оболонки з подальшим розвитком міометриту, лімфаденіту та метрофлебиту. В умовах запалення порушуються репаративні процеси в розсіченій стінці матки, шовний матеріал, що має властивості гніта, в деяких випадках також сприяє розповсюдженню інфекції в міометрій і малій таз. Риторичним є питання про можливості діагностики та якості лікування ускладнень після абдомінального та природного розродження відповідно. Дуже несприятливо впливає на перебіг післяопераційного періоду одночасно з кесаревим розтином консервативна міомектомія, екстрагенітальна патологія, пізні гестози. Як відомо, ризик інфекційних ускладнень набагато вищий при проведенні першої операції порівняно з другою. До того ж інфекція після кесаревого розтину є однією з частих причин розвитку хронічних запальних захворювань жіночої статевий системи, які призводять до порушення дітородної, менструальної, сексуальної та секреторної функцій організму [10]. Враховуючи швидку генералізацію інфекції після оперативних пологів і високу материнську летальність, про-

філактика ГСУ стає дуже актуальною проблемою. Аналіз різних підходів до профілактики дозволив встановити, що за умов дотримання в родопомічних закладах заходів щодо запобігання подальшому поширенню вже існуючої інфекції чи запобігання інфікуванню під час операції та в післяопераційному періоді можна суттєво знизити ризик ГСУ.

Відсутність універсальних методів профілактики потребує системного підходу. Насамперед це стосується питання підбору кандидатів на КР. В ідеалі окремі профілактичні заходи можуть бути проведені на етапі прекоцепції службою планування сім'ї. Після настання вагітності в умовах жіночої консультації необхідно передбачати можливість розродження шляхом кесаревого розтину, своєчасно формувати відповідні групи ризику і забезпечувати своєчасне надходження до стаціонару [11]. Наявність планових та ургентних операцій потребує диференціації. При плановому оперативному втручанні проспективними дослідженнями вірогідно встановлено критерії ризику розвитку запальних ускладнень: хронічні, в т. ч. гінекологічні, та гострі інфекційні захворювання під час вагітності, екстрагенітальна патологія, юний вік. При ургентній операції до переліку можна додати численні вагінальні дослідження, хоріонамніоніт, патологію, що сприяла КР, метод кесаревого розтину, несвоєчасність, крововтрату під час операції. Зрозуміло, що переважна більшість операцій повинна проводитися в плановому порядку (з початком пологової діяльності). Крім того, зниженню частоти післяопераційних інфекційних ускладнень сприяє передопераційна санація пологових шляхів. Безпосередньо перед операцією повинна проводитися профілактика аспіраційного синдрому і синдрому нижньої порожнистої вени. При вирішенні питання про абдомінальне розродження важливим є вибір методу знеболювання. Його необхідно використовувати індивідуально з урахуванням стану вагітної (роділлі) та плода, плановості й екстреності операції. Найчастіше методом вибору анестезії при кесаревому розтині є ендотрахеальний наркоз. Препарати, які використовуються для ввідного наркозу (седуксен, каліпсол) у редукованих для матері дозах, на фоні штучної вентиляції легенів здійснюють антиоксидантну дію та забезпечують достатній нейровегетативний захист матері від операційного стресу, не спричиняють патологічних змін у плоді та порушень скоротливої діяльності матки. При плановому КР є тенденція до збільшення відсотка епідуральної анестезії, але при цьому збільшується ймовірність кровотечі. Невелике зауваження: деякі райони взагалі не забезпечені лікарем-анестезіологом, тому планові операції не виконуються.

Наступний етап — удосконалення акушерської тактики. У деяких виданнях розглядається

питання про систему стандартизації ISO 9001 : 2000, сутність якої полягає в тому, що всі спеціалісти використовуватимуть однакові погоджені методики, крім того, велике значення має визначення кінцевого результату. Зрозуміло, що перед встановленням внутрішніх стандартів у пологовому будинку методики мають виходити з перевірених джерел. Виникають питання щодо оптимальної тривалості операції, розрізу передньої черевної стінки за Пфанненштилем або нижньосереднім доступом, щодо того, який шов використовувати на матці, щодо перитонізації. Нижче наведені підходи до розв'язання цих питань.

При ознаках інфекції в організмі жінки та життєздатному плоді рекомендується екстраперитонеальний КР, від захисних варіантів багато акушерів-гінекологів відходять. Тривалість операції, звичайно, є суттєвим фактором, який впливає на перебіг післяопераційного періоду, але обов'язкова умова — це ретельність виконання техніки операції, обережне витягання плода. Ще одним резервом зниження частоти післяопераційних ГСУ є використання сучасних шовних матеріалів — дексону та вікрилу. Зупинимося на деяких моментах розповсюдженого КР у нижньому матковому сегменті. Аналіз літератури свідчить, що акушери віддають перевагу розрізу передньої черевної стінки за Пфанненштилем, переваги якого полягають у високій міцності рубця, меншій вираженості підшкірної жирової клітковини, меншому відсотку післяопераційних гриж і доброму косметичному ефекті, однак цей розріз має деякі недоліки, а саме: більший відсоток гематом шва, зумовлених високою васкуляризацією, та наявність «вологого середовища», яке сприяє розвитку інфекції шва.

Менше ускладнень спостерігається при нижньосередньому розтині, але при цьому частіше виникають розходження шва, післяопераційні грижі, рубець недостатньо косметичний. Поперечна надлобкова лапаротомія поступається за ступенем розкриття черевної порожнини нижньосередньому розтині. Для збільшення доступу до матки та полегшення вилучення плода деякі автори рекомендують виконувати клино- або дугоподібний розтин апоневроза з його подальшим відшаруванням від білої лінії живота, прямих і косих м'язів живота. Потім шматок апоневрозу фіксують за допомогою затискача та бинта, розкриваючи рану доверху. Відшарування сечового міхура на 5–7 см, як рекомендують деякі автори, зараз не виконують із певних причин, перш за все через можливість кровотечі з паравезикальної клітковини, особливо при варикозному розширенні вен або наявності спайок і можливості травмування сечового міхура. Наступний важливий момент — розтин матки. Недоліком є те, що висота розтину нижнього сегмента матки має суб'єктивний характер, що часто призводить до травми судинних пучків. Надалі можливі фор-

мування неспроможності післяопераційного рубця, розвиток цервіко-фундального синдрому. Тому краще КР виконувати при згладженій шийці матки (плановий) або в пологах із відкриттям шийки матки на 6–10 см (ургентно). Рекомендовано робити розтин по контракційному кільцю з урахуванням ротації матки. Більшість акушерів є прихильниками «тупого» розтину матки (метод Гусакова — Занченко) і менше використовують метод Дерфлера, однак при останньому менше виражені дистрофічні та некробіотичні зміни міометрія, що виникають у відповідь на травматичне ушкодження [12]. За необхідності подовження поперечного розтину матки рекомендовано продовжити один або обидва кути розтину в напрямку до верху у вигляді латинської літери J або U, уникаючи розтину у вигляді літери T (якір), тому що останній погано заживає. Після народження дитини та перетину пуповини між затискачами послід видаляють рукою або потягуванням за пуповину. З метою зменшення крововтрати рекомендовано накладання затискачів на кути рани. Деякі закордонні автори окситоцин у м'яз матки не вводять, за винятком випадків поганого скорочення матки або кровотечі, при цьому використовують простагландини F2-а. Потім стінки матки обстежують за допомогою стерильних серветок. Деякі автори вважають за необхідне після народження дитини та видалення посліду виводити матку через рану передньої черевної стінки для кращого огляду та полегшення накладання швів. Інші вважають, що цього робити не варто через збільшення ризику інфікування матки. Виключена інструментальна ревізія матки.

Сучасна історія КР тісно пов'язана з розробкою техніки пошарового зашивання рани матки. З метою удосконалення методу відновлення стінки матки запропоновано багато модифікацій [13–15], сутність яких полягає в зіставленні однорідних тканин та їх повній кооптації. На сучасному етапі в Україні існує тенденція до застосування чітких алгоритмів лікування, методик обстеження, проте немає чіткої загальноновживаної методики зашивання матки при КР у нижньому матковому сегменті.

Залишаються дискусійними питання:

- використання м'язово-м'язових або м'язово-слизових швів;
- шов однорядковий або дворядковий;
- шов вузловий або обвивний;
- відновлення маткової фасції;
- шовний матеріал.

Загальні рекомендації щодо вживання однорядкового шва (при цьому закономірні сумніви в можливості повноцінного зіставлення кінців маткової рани) з використанням синтетичного шовного матеріалу є реальним резервом зниження відсотка післяопераційних ускладнень, однак потрібні пошук, вдосконалення та використання

визначеної чіткої хірургічної техніки, яка забезпечує відновлення нормального функціонування ушкоджених тканин і реальну можливість репродуктивних перспектив.

За будь-якого способу ушивання матки неадекватна перфузія ранової зони створює ділянку критичної тканинної гіпоксії з порушенням життєдіяльності клітин міометрія. У цьому разі першою мішенню стає матковий шов. До речі, летальність після КР становить 0,4–2,4 %, а провідне місце серед факторів летальних наслідків займають геморагічний шок і перитоніт, основною причиною якого є неспроможність швів [16]. Сьогодні не отримало широкого розповсюдження використання біосумісних плівок із лікарськими наповнювачами та ціанакрилатного клею МК-7М із метою укріплення шва на матці та профілактики неспроможності швів. Після зашивання матки виконується обстеження ретро- та паравезикальних просторів на наявність гематом, кровоточивих судин.

Питання про перитонізацію залишається дискусійним. Автори, підтримуючи позицію не робити перитонізацію, виділяють такі переваги: відсутність збільшення частоти післяопераційних ускладнень, зниження використання знеболювальних засобів у післяопераційному періоді, менш виражене порушення функції кишки, спрощення хірургічної техніки та зменшення тривалості оперативного втручання. У цьому разі зашивання парієтальної очеревини слід виконувати під контролем зору, щоб не ушкодити сальник та не поранити кишечник. Потрібно уважно перевірити гемостаз (прямі, косі та пірамідальні м'язи живота, особливо в кутах розтину апоневрозу та в місці перфоруючих судин), тому що можливе утворення підапоневротичних гематом у післяопераційному періоді. Але при розвитку запального ускладнення перитонізація — додатковий бар'єр для генералізації інфекції. В усіх випадках повторного КР, а також, якщо не повною мірою дотримані умови проведення операції, необхідно проводити дренивання черевної порожнини. Варто звернути увагу, що більшість іноземних авторів при зашиванні лапаротомної рани не зшивають прямі м'язи живота (за винятком поперечних через м'язових розтинів), обмежуючись відновленням цілості парієтальної очеревини, апоневрозу та шкіри. Щодо зашивання підшкірного жирового шару думки авторів різні. Одні рекомендують використовувати кілька окремих вікрилових швів на підшкірні тканини, а у пацієнток з ожирінням виконувати дренаж цієї ділянки. Інші автори встановили більш високу частоту гематом і розходження підшкірної рани при залишенні незащитим підшкірного жирового шару. З метою профілактики кровотечі в ранньому післяопераційному періоді після завершення операції, на операційному столі, після обробки піхви розчином антисептика, слід виконати



пальцеве видалення згустків крові з піхви, шийки матки та по можливості з ділянки нижнього сегмента, що сприяє покращанню скоротливої функції матки та є профілактикою післяопераційних ГСУ.

Найчастіше як заходи профілактики післяопераційних ускладнень використовують антибіотики [17; 18]. Деякі автори вказують на переваги короткого й ультракороткого курсів антибіотикопротифілактики при КР перед тривалою превентивною терапією. Крім загальноновживаного внутрішньовенного та внутрішньом'язового шляхів введення, широко використовується зрошення порожнини матки та черевної порожнини. Очевидно, що відсутність єдиної точки зору щодо низки питань превентивної антибіотикопротифілактики пов'язана з неоднаковим вибором показань, різномірним контингентом хворих. Але відомо, що ефективність системної антибіотикопротифілактики рідко перевищує 80 %, бо з'явилася значна кількість штамів мікроорганізмів, стійких до дії антибіотиків, а захворювання, що розвиваються після припинення профілактичного курсу, мають приховану симптоматику, запізнілий початок і резистентний подальший перебіг. Вважається доцільним інтраопераційне введення (після перетиснення пуповини) антибіотиків широкого спектра дії (цефалоспорино) з подальшим їх введенням через 6 та 12 год або 12 та 24 год. У жінок із високим ризиком розвитку інфекції введення антибіотиків слід продовжити за загальноновживаною схемою протягом 4–5 діб. Одним із методів лікування та профілактики ускладнень під час КР є інтраопераційна реінфузія крові, вона рекомендована при крововтраті більше 700 мл у жінок із групи високого ризику розвитку кровотеч (передлежання і відшарування плаценти, варикозне розширення вен матки, гемангіома органів малого таза тощо), а також при розширенні обсягу оперативного втручання (консервативна міомектомія, надпихвова ампутація й екстирпація матки).

Історія оперативного розродження свідчить, що великих успіхів було досягнуто не стільки за рахунок усунення інфекції та використання антисептики, скільки завдяки вдосконаленню хірургічної техніки, яка забезпечує відновлення нормального функціонування ушкоджених тканин. Дані сучасної літератури свідчать, що послідовне зниження травматичності всіх етапів КР сьогодні є реальною можливістю зниження післяопераційних ускладнень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Ананьев В. А., Побединский Н. М., Чернуха Е. А.* Осложнения и заболеваемость после кесарева сечения в послеродовом и отдаленном периодах // *Акушерство и гинекология.* — 2005. — № 2. — С. 52-53.
2. *Кремінський Я. М.* Післяпологові гнійно-запальні захворювання. — Л.: Світлиця, 2003. — 232 с.

3. *Коханевич Е. В., Дудка С. В., Суханова А. А.* Оперативные методы родоразрешения // *Вісник асоц. ак.-гін. України.* — 2004. — № 5-6. — С. 28-44.

4. *Шадлун Д. Р.* Кесарів розтин в інтересах плода // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 1999. — № 1. — С. 113-117.

5. *Шаршенев А. К., Рыбалкина А. Д., Джакытова А. К.* Современные взгляды на роль абдоминального родоразрешения в снижении перинатальных потерь // *Рос. вестн. ак.-гін.* — 2004. — № 2. — С. 41-44.

6. *Кулаков В. И., Чернуха Е. А., Комиссарова Л. М.* Кесарево сечение. — М.: Медицина, 1998. — 192 с.

7. *Стрижаков А. Н., Лебедев В. А.* Кесарево сечение в современном акушерстве. — М.: Медицина, 1998. — 304 с.

8. *Григоренко П. П.* Проблемы і перспективи кесарево-го розтину в сучасному акушерстві // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2001. — № 1. — С. 68-70.

9. *Золотухін М. С., Бутіна Л. І.* Деякі перспективи гнійно-септичних ускладнень після кесарева розтину // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2000. — № 4. — С. 104-105.

10. *Нізова Н. М., Бригар В. В.* Кесарів розтин та репродуктивні перспективи // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2001. — № 1. — С. 104-107.

11. *Тютюнник В. Л.* Предгравидарная подготовка, тактика ведения беременности, родов и послеродового периода при инфекции // *Акушерство и гинекология.* — 2004. — № 3. — С. 54-56.

12. *Сравнительная оценка результатов патоморфологических исследований при кесаревом сечении при разных методах рассечения / В. А. Ананьев, В. А. Баранова, Т. А. Старостина и др.* // *Рос. вестн. ак.-гін.* — 2004. — № 5. — С. 19-25.

13. *Каримов З. Д.* Ближайшие и отдаленные результаты кесарева сечения с применением специальной техники однорядного восстановления нижнего сегмента матки // *Рос. вестн. ак.-гін.* — 2001. — № 2. — С. 35-38.

14. *Использование однорядного непрерывного маточного шва с одномоментной перитонизацией при трансабдоминальном кесаревом сечении / В. М. Лунев, В. М. Шляпников, О. И. Линева и др.* // *Вестн. Рос. асоц. акуш.-гін.* — 1998. — № 1. — С. 75-77.

15. *Марчук Н. І., Соколова І. І., Лунов О. Г.* Варіант ушивання тіла матки при кесаревому розтині // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2001. — № 3. — С. 125-126.

16. *Ананьев В. А., Побединский Н. М., Чернуха Е. А.* Осложнения и заболеваемость после кесарева сечения в послеродовом и отдаленном периодах // *Акушерство и гинекология.* — 2005. — № 2. — С. 52-53.

17. *Ковалев М. А.* Проблема профилактики эндометрита после кесарева сечения в современной акушерской практике // *Рос. вестн. ак.-гін.* — 2001. — № 4. — С. 20-24.

18. *Актуальные принципы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков, Б. А. Гуртовой, А. С. Банкирская, А. Г. Антонов* // *Акушерство и гинекология.* — 2004. — № 1. — С. 3-7.

УДК 618.3-06:616.71-007.234-092

А. А. Зелинский, д-р мед. наук, проф.,

Г. С. Манасова, канд. мед. наук

## ОСТЕОПОРОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 618.3-06:616.71-007.234-092

О. О. Зелінський, Г. С. Манасова

## ОСТЕОПОРОЗ І ВАГІТНІСТЬ. МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

В огляді наведено сучасні погляди на регуляцію кальцієвого гомеостазу і можливі механізми формування остеопорозу під час вагітності. Особлива увага приділяється процесам регуляції ремоделювання кісткової тканини під впливом стероїдних гормонів, паратиреоїдного гормону, вітаміну D і кальцитоніну, а також простагландинів.

**Ключові слова:** остеопороз, метаболізм кісткової тканини, вагітність.

UDC 618.3-06:616.71-007.234-092

O. O. Zelynsky, G. S. Manasova

## OSTEOPOROSIS AND PREGNANCY. DEVELOPMENTAL MECHANISMS OF DISORDER

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

This paper gives a modern view at osteoporosis and pregnancy and briefly discusses the relationship between pregnancy and bone mass, calcium homeostasis, steroid hormones, vitamin D, parathyroid hormone and local factors to help explaining the pathophysiology of this disorder.

**Key words:** osteoporosis, metabolism of bone tissue, pregnancy.

Остеопороз (ОП) в настоящее время рассматривается как синдром, характеризующийся уменьшением костной массы в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящей к высокому риску переломов с длительной потерей трудоспособности и инвалидизацией [1; 2]. Заболевание развивается постепенно и клинически выявляется уже после переломов, что позволяет назвать его «скрытой эпидемией». Переломы вследствие остеопороза за последнее десятилетие практически удвоились: в 1999 г. число переломов шейки бедра среди населения Земли составляло 1,7 млн случаев, в наши годы — 2,5 млн, а к 2050 г. эта цифра может достигнуть 6 млн.

По мнению экспертов ВОЗ, наряду с инфарктом миокарда, онкологической патологией и внезапной смертью остеопороз занимает ведущее место в структуре заболеваемости и инвалидизации, в связи с чем ВОЗ объявила 2000–2010 гг. десятилетием опорно-двигательной системы, поставив остеопороз на 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Увеличение продолжительности жизни, наблюдаемое в последние годы в развитых странах, и связанный с этим быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к росту частоты данной патологии, делая ее одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [1; 2]. Изучение эпидемиологии остеопороза представляет определенные трудности, так как собственно низкая минеральная плотность костной ткани

не является причиной жалоб, и больные не обращаются за медицинской помощью до тех пор, пока не столкнутся с его последствиями (переломы различной локализации, боли в спине, снижение роста и т. д.).

По Украине в структуре заболеваемости и инвалидизации заболевания костно-мышечной системы занимают соответственно 4-е и 2-е место после заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем. За последние 5 лет наблюдается четкая тенденция к повышению частоты данной патологии, что привело к росту показателя инвалидности вследствие заболеваний костно-мышечной системы в 2004 году на 4,5 % по сравнению с 2000 г. [4; 5].

Частота остеопороза и остеопений у женщин в 3–6 раз выше, чем у мужчин, и динамика процесса снижения костной массы у женщин более сложная. В настоящее время широко обсуждается тот факт, что истоки остеопороза лежат в детстве [6]. Наибольшее внимание на этом этапе привлекает пубертатный период, так как именно в этом возрастном периоде отмечаются более высокие темпы прибавки длины и массы тела, происходит перестройка нейрогуморальных взаимосвязей, повышается секреция половых стероидов, наступает менархе.

При одномоментном исследовании костной массы поясничного отдела позвоночника у 574 здоровых женщин в возрасте 10–24 лет выявлено, что за период от 10 до 14 лет образуется до 40 % пикового количества костной массы и в крови

определяется наибольшая концентрация остеокальцина и инсулинподобного фактора роста (ИФР), а уровень эстрогенов у девочек достигает нормативных величин взрослой женщины [7]. Максимальный прирост костной массы человека происходит в возрасте с 10 до 17 лет и достигает 30–40%. Период полового созревания в силу высокой интенсивности ростовых и перестроечных процессов является наиболее чувствительным к воздействию неблагоприятных эндо- и экзогенных факторов, и у девочек под влиянием факторов риска развивается гормональный дисбаланс, смещается возраст менархе, наблюдается нарушение менструальной функции, что ведет соответственно к различным патологическим процессам в репродуктивном возрасте [6; 7].

Возраст, с которого наблюдается потеря костной массы, точно не определен, данные многочисленных исследований позволяют отнести его к третьему десятилетию у лиц обоего пола. У женщин динамика этого процесса более сложная. До начала периода менопаузы костная масса снижается примерно на 0,7–1,3% в год, в перименопаузальном возрасте скорость потери костной массы растет экспоненциально, и наиболее высока она в первые годы постменопаузы. Средняя скорость потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в первые 5–10 лет постменопаузы составляет 2% в год, в дальнейшем уменьшается до 1% в год [8; 9].

Одним из показателей уровня обменных процессов в органе является степень его кровоснабжения. В кости кровотоки регистрируются на уровне 3 мл/мин на 100 г ткани, что близко по уровню кровотока в покоящейся скелетной мышце. Если учесть, что значительную часть костного матрикса составляют неорганические соли, величина кровотока, рассчитанная на массу активных костных клеток, будет в 10 раз выше [10]. По оценкам, доля кровотока в кости и костном мозге составляет 10% от общего кровотока в теле взрослого человека. Высокий уровень обменных процессов в веществе кости обусловлен пористостью костного матрикса, благодаря которой создается большая площадь контактов микроциркуляторного русла с межклеточной жидкостью [11].

Показателем метаболической активности костной ткани являются продолжающиеся в течение всей жизни процессы активной перестройки и постоянного обновления костных структур. Так, по данным L. V. Avioli, ежегодно перестраивается до 4% костного вещества, а за 10–15 лет жизни взрослого человека обновляется половина массы его скелета [1; 12].

Обмен костной ткани, определяющий ее структурно-функциональные характеристики, находится под гормональным контролем, и особое место отводится роли половых гормонов, в частности эстрогенам. Изменения гормонального статуса, происходящие в течение всей жизни жен-

щины — препубертатного, пубертатного, репродуктивного и впоследствии перименопаузального и менопаузального периодов, оказывают выраженное влияние на состояние органов и систем организма, в том числе и на костную ткань. Связь между дефицитом эстрогенов и остеопорозом была продемонстрирована еще в работах F. Albright более 60 лет назад [1].

Несмотря на наличие многочисленных публикаций в литературе последних лет, посвященных проблемам остеопороза, остаются практически неизученными изменения костной системы во время беременности. Первое сообщение в литературе об остеопорозе при беременности было опубликовано в 1948 г. F. Albright и E. C. Reifenstein [13], которые наблюдали резкую аггравацию картины заболевания у юной первородящей на фоне имеющегося идиопатического остеопороза. В настоящее время вопрос о развитии остеопенических осложнений во время беременности остается малоизученным.

В патогенетических механизмах развития ОП во время беременности играют роль многочисленные факторы, воздействующие на перестройку костной ткани. Особую роль в метаболизме костной ткани играет перестройка нейрогуморальной системы, предполагающая наличие некоторого сложного механизма, удерживающего кальций в кровотоке во время беременности и тем самым препятствующего потере костной ткани [1; 14].

Процесс ремоделирования костной ткани представляет собой сложное синхронное взаимодействие в структурной единице костной ткани (остеоне) трех видов клеток — остеоцитов, остеокластов и остеобластов [1]. Учитывая, что эстрогенные рецепторы имеются и на остеобластах, и на остеокластах, механизм воздействия эстрогенов на ремоделирование костной ткани остается не до конца ясным. Так, клетки остеобластов *in vitro* на стимуляцию эстрогенами отвечают продукцией ИФР, стимулирующих гормон роста, и остеокальцина, что способствует формированию костей. Защитный эффект эстрогенов на костную ткань реализуется через стимуляцию кальцитонина, ингибирующего остеокласты, а также посредством снижения чувствительности рецепторов костной ткани к паратиреоидному гормону, который стимулирует остеокласты. Эстрогены также могут подавлять продукцию интерлейкина-6, что ведет к снижению активности остеокластов [15]. Вследствие снижения уровня эстрогенов наблюдается повышенное вымывание кальция из кости, что сопровождается повышением уровня сывороточного кальция. Предполагается также, что эстрогены могут оказывать прямое влияние на активный метаболит витамина D, который ответственен за реабсорбцию кальция в почках и абсорбцию его из кишечника [15; 16].

В костной ткани также выявлены рецепторы к прогестерону, тестостерону. Роль андрогенов несомненна: у мужчин костная масса выше, чем у женщин, и картина ОП у них развивается гораздо реже и позже. Что касается прогестерона, то с возрастом повышается частота недостаточности лютеиновой фазы и ановуляторных циклов, снижается фертильность, т. е. отмечается недостаточная продукция данного гормона, и большинство авторов связывают именно с началом четвертого десятилетия жизни начало снижения пика костной массы. Ярким примером влияния эстрогенов и прогестерона на метаболизм костной ткани является тот факт, что МПКТ у женщин, принимающих оральные контрацептивы, выше, чем у не принимавших их [15].

Приспособительные изменения материнского организма во время беременности, а также рост и развитие плода требуют комплексной интеграции всех систем, в частности эндокринной. В настоящее время установлено, что синтез гонадотропинов (фоллитропина и лютропина) угнетается посредством механизма отрицательной обратной связи вследствие продукции эстрогенов и прогестерона, а синтез кортикотропина, тиротропина, соматотропина существенно не меняется [14; 17].

Вероятно, одной из точек приложения эстрогенов и прогестерона является и поддержание кальциевого гомеостаза. Биологическая роль стероидных гормонов в развитии беременности велика, а многостороннее их влияние на организм матери еще недостаточно изучено. Задержка кальция и фосфора при беременности необходима не только для минерализации скелета плода и создания запасов кальция для последующей лактации, по-видимому, определенную роль данный процесс играет и в сохранении костной ткани самой женщины [18].

В изменении метаболизма костной ткани при беременности важную роль играют увеличение объема внеклеточной жидкости, изменение белкового состава крови, увеличение скорости клубочковой фильтрации, трансплацентарный перенос кальция [19]. Организм матери, вероятно, может адаптироваться к возрастающей потребности в кальции посредством увеличения резорбции кости и уменьшением ее формирования за счет интенсификации абсорбции кальция из кишечника и уменьшения экскреции кальция с мочой. Увеличение абсорбции кальция из кишечника обеспечивается активизацией витамина D вследствие повышения количества эстрогенов, прогестерона, плацентарного лактогена при беременности и пролактина при лактации. В связи с повышением уровня экскреции кальция с мочой при беременности это состояние рассматривается как физиологическая гиперкальциурия [19; 20].

Активный метаболит витамина D —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , проникая в энтероциты, ускоряет синтез

кальцийсвязывающего белка кальбиндина, который способствует диффузии кальция из просвета кишечника, а также активирует кальцийзависимую АТФ-азу, за счет которой осуществляется транспорт кальция [21; 22]. С ранних сроков беременности концентрация указанного метаболита витамина D в сыворотке крови повышается, и в литературе есть указания на стимулирующее влияние на процессы его выработки эстрогенов, прогестерона и плацентарного лактогена, которые также потенцируют его действие на уровне энтероцитов [23]. В последнем триместре беременности, когда происходит минерализация костей скелета плода и потребность в кальции резко возрастает, наблюдается увеличение концентрации свободного  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Дефицит витамина D приводит к снижению усвоения кальция на 90 % и фосфора на 60 %, что может свидетельствовать об отрицательном влиянии дефицита данного витамина на состояние костной ткани. Уменьшение поступления витамина D в организм матери сопровождалось более высокой скоростью потери костной ткани [24]. Синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  активируется под влиянием пролактина, а также соматотропного гормона гипофиза, концентрация которых при беременности значительно возрастает. Соматотропный гормон индуцирует синтез ДНК в остеобластах и соответственно оказывает прямое стимулирующее действие на образование белкового матрикса кости [25], что приобретает, вероятно, особое значение при беременности, когда происходит интенсификация кальциевого обмена.

В литературе есть сведения, указывающие на повышение продукции катехоламинов по мере прогрессирования беременности, что может быть связано со снижением чувствительности сосудов к вазопрессорным веществам вследствие изменения функциональных свойств эндотелиальной выстилки сосудов [14]. Катехоламины, особенно в повышенных концентрациях, способствуют стимуляции синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), который также принимает активное участие в регуляции метаболизма костной ткани. Секрция ПТГ паращитовидными железами повышается в ответ на низкую концентрацию ионизированного кальция в крови. Этот гормон — мощный стимулятор резорбции, он оказывает двухфазный эффект на формирование костной ткани. Путем активации аденилатциклазы ПТГ способствует росту клеток остеобластического ряда, которые могут, в свою очередь, опосредовать влияние ПТГ на остеокласты. Быстрое и выраженное повышение концентрации ПТГ ведет к стимуляции костной резорбции, тогда как интермиттирующее его введение приводит к угнетению апоптоза остеобластов и энтероцитов, увеличению продолжительности жизни этих клеток и их количества, а тем самым — и к повышению костеобразования [1].

По данным W. Khovidhunkit, S. Epstein (1998), у беременных наблюдается картина так называемого физиологического гиперпаратиреозидизма, что, по-видимому, способствует поддержанию кальциевого гомеостаза и уменьшению резорбции костной ткани при беременности. Имеются также сведения о значительном снижении концентрации ПТГ на протяжении всей беременности по сравнению с его уровнем у здоровых небеременных женщин. По другим данным, в первой половине беременности уровень ПТГ снижается и постепенно увеличивается во второй ее половине [20].

Э. А. Щербавской, Б. И. Гельцер (2003) установлена корреляционная зависимость между сроком беременности и концентрацией ПТГ в крови. Эти авторы указывают на снижение среднего уровня ПТГ у здоровых беременных по сравнению с небеременными. Вероятно, причиной снижения уровня ПТГ при беременности может быть выход кальция в кровеносное русло как транспортирующую среду при имеющемся общем дефиците кальция [26; 27].

При недостаточности ПТГ или дефиците витамина D, алиментарном дефиците кальция, заболеваниях кишечника может наблюдаться отрицательный кальциевый баланс, который не компенсируется всасыванием кальция в кишечнике, и восстановление содержания кальция во внеклеточной жидкости в данном случае возможно за счет усиления резорбции костной ткани и прогрессирования остеопении [28]. Резорбции подвергаются в основном метаболически активные трабекулярные кости, и потеря костной массы происходит преимущественно в осевом скелете. Активность остеокластов при этом не меняется, в связи с чем в первой половине беременности резорбция кости существенно не отражается на ее архитектонике. По мере прогрессирования беременности резорбция кости подавляется эстрогенами и кальцитонином (КТ) [29].

Кальцитонин ингибирует развитие и активность остеокластов и способствует их апоптозу [30]. Наблюдается усиление продукции КТ с достижением максимальных значений к середине беременности. Вероятно, гиперпродукция КТ может быть одной из причин развития гипокальциемии у беременных и послеродовой гипокальциемии. По-видимому, повышение уровня КТ в данном случае является защитным механизмом, направленным на предупреждение разрушения костной ткани; КТ способствует подавлению выхода кальция из костных клеток, переводя его в связанное состояние, тем самым поддерживая процессы формирования костной ткани [31]. Недостаточная выработка КТ вследствие снижения функциональной активности С-клеток щитовидной и паращитовидной желез может привести к угнетению синтеза кальцийсвязывающего белка и выраженной гипокальциемии, что, вероятно,

играет роль в развитии остеопении и других нарушений обмена кальция во время беременности.

На процессы ремоделирования костной ткани определенный эффект оказывают также простагландины, количество которых уменьшается при активизации катехоламинов, в частности, это касается выработки простагландина E (ПГЕ), который является потенциальным стимулятором костного формирования [19]. Экспериментальными исследованиями выявлено, что под воздействием ПГ возрастает как костная резорбция, так и формирование кости, но баланс в целом остается четко положительным. Первичный ПГЕ2 *in vitro* вырабатывается остеобластами и влияет как на остеобласты, так и на остеокласты; изолированные остеокласты в культуре ингибируют ПГЕ2. Под воздействием ПГЕ происходит также стимуляция синтеза коллагена и секреция ИФР остеобластными клетками [29].

Влияние простагландинов на состояние костной ткани требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в настоящее время не существует достаточно четких представлений о метаболизме костной ткани во время беременности. У здоровых беременных резерв компенсаторно-приспособительных механизмов для поддержания кальциевого гомеостаза и защитных реакций организма для сохранения костной массы достаточно широк, но, несмотря на их наличие, общий уровень кальция в организме беременных снижается приблизительно на 8 % по сравнению с таковым у небеременных [32]. Актуальность изучения метаболизма костной ткани при беременности обуславливается также имеющимися в литературе данными, свидетельствующими о взаимосвязи между различными осложнениями беременности на фоне нарушения кальциевого гомеостаза и последующим развитием ребенка [33; 34].

Изучение патогенетических механизмов развития патологии костной ткани во время беременности определяется необходимостью разработки рациональных диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на уменьшение риска возникновения остеопенических осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по остеопорозу* / Под ред. Л. И. Беневоленской. — М.: БИНОМ, 2003. — 524 с.
2. Дубоссарська Ю. О. Діагностика стану кісткової тканини у жінок // ПАГ. — 1999. — № 3. — С. 106-107.
3. Лукьянова Е. М., Омельченко Л. И. Вторичный остеопороз у детей // Doctor. — 2004. — № 1. — С. 10-13.
4. Карнацький В. М. Хвороби кістково-м'язової системи: стан проблеми в Україні та Європі // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 7-8. — С. 139-141.
5. Игнатъев А. М., Бацуля Л. А. Комплексная терапия болевого синдрома при остеопении и остеопорозе // Вісн. мор. медицини. — 2005. — № 4 (31). — С. 34-40.

6. Цаболова И. К. Костная минеральная плотность у девочек в процессе становления менструального цикла: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Рос. акад. последипломного образования. — М., 2003. — 23 с.
7. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study of 574 healthy females 10–24 years of age / J. P. Sabatier, G. Guaydier-Souguieres, D. Laroche et al. // *Osteoporosis Int.* — 1996. — Vol. 6. — P. 141-148.
8. Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women / R. D. Chapurlat, P. Garnero, E. Sornay-Rendu et al. // *Osteoporosis Int.* — 2000. — Vol. 11 (6). — P. 493-498.
9. Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: the Michigan Health Study / M. F. Sowers, M. Crutchfield, R. Bandekar et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1998. — Vol. 13. — P. 1134-1140.
10. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. — М.: Медицина, 1976. — 463 с.
11. Омельяненко Н. П. Интерстициальное пространство костного вещества // Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М.: Медицина, 1996. — С. 13-20.
12. Avioli L. V. Senile and postmenopausal osteoporosis // *Adv. Internat. Med.* — 1976. — Vol. 21. — P. 391-415.
13. Albright F., Reifstein E. C. The parathyroid glands and metabolic bone disease. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1948. — P. 41-48.
14. Неотложное акушерство / Под ред. Г. К. Степанковской, Б. М. Венцовского. — К.: Здоров'я, 1994. — 560 с.
15. Краснопольский В. И., Рубченко Т. И., Писаревская М. А. Половые стероиды в патогенезе остеопороза у женщин // Проблемы репродукции. — 1988. — № 3. — С. 14-20.
16. Yuan-lin Dong, Wimalawansa S., Yallampalli C. Effects of steroid hormones on calcitonin gene-related peptide receptors in human myometrium // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — N 2. — P. 466-472.
17. Эндокринология / Под ред. Б. А. Зелинского. — Одесса: ОКФА, 2000. — С. 154-159.
18. Морэ Л. Изменение плотности костной ткани во время беременности // XIV Европейский конгресс акушеров-гинекологов. Испания, Гранада, 1999. — С. 43.
19. Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Патологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности // Рос. мед. вести. — 2003. — № 2. — С. 28-33.
20. Khovidhunkit W., Epstein S. Osteoporosis in pregnancy // *Osteoporosis Int.* — 1996. — N 6. — P. 345-354.
21. Feldman E. D., Glorieux F. H., Pike J. W. Vitamin D. — San Diego (California): Academic press, 1997. — 1210 p.
22. Repke J. T. Calcium homeostasis in pregnancy // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 37. — P. 59-65.
23. Быстрицкая Т. С., Волкова Н. Н. Некоторые показатели фосфорно-кальциевого обмена при нормальной и осложненной гестозами беременности // Акуш. и гинекология. — 1999. — № 4. — С. 20-21.
24. Танаков А. И., Айламазян Э. К. Обмен кальция во время беременности // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 1996. — № 4. — С. 32-37.
25. Gundberg C. M. Biology, Physiology and Clinical Chemistry of Osteocalcin // *J. Clin. Ligand Assay.* — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 2. — P. 128-138.
26. Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Состояние костной ткани в динамике неосложненной беременности // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. — 2003. — № 1. — С. 14-18.
27. McKane W. R., Khosla S., Egan K. S. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1699-1703.
28. Майкл Ф. Холик, Стефен М. Крейн, Джон Т. Поттс. Патология костной ткани и нарушения минерального обмена // Внутренние болезни. — М.: Медицина, 1997. — Т. 9. — С. 348-371.
29. Лоренс Риггз Б., Джозеф Мелтон Ш. Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — М.: БИНОМ, 2000. — 558 с.
30. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells / L. C. Hofbauer, S. Khosla, C. R. Dunstan et al. // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140. — P. 4367-4370.
31. Држевецкая Ю. М. Кальцитонин и родственные ему пептиды // Сов. медицина. — 1998. — № 8. — С. 28-31.
32. Challis J. R. G., Lye S. J. Parturition // *The physiology of reproduction.* — New York: Raven Press, 1994. — 1210 p.
33. Щербавская Э. А., Гельцер Б. И. Нарушения минерального обмена и формирования костной ткани у плода при осложненной гестозом беременности // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 1. — С. 10-15.
34. Климовицкий В. Г. Механизмы формирования патологического уровня обменных процессов у беременных, родивших детей с врожденными пороками костно-мышечной системы // Медико-социальные проблемы семьи. — 1996. — Т. 1. — № 1. — С. 103-108.

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

Н. В. Котова, канд. мед. наук

## **БІОЕТИЧНІ НОРМИ ТА ПРАВА ЛЮДИНИ В КОНТЕКСТІ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПЕРЕДАЧІ ВІЛ І МЕДИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ**

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

Н. В. Котова

### **БИОЭТИЧЕСКИЕ НОРМЫ И ПРАВА ЧЕЛОВЕКА В КОНТЕКСТЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ И МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ**

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

В процессе проспективного исследования 486 детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, опроса врачей и ВИЧ-инфицированных матерей регистрировались проблемы биоэтики и соблюдения прав человека при ведении ВИЧ-инфицированных беременных и их детей. Выявленные биоэтические проблемы и нарушения прав человека касались соблюдения принципов уважения автономии, конфиденциальности частной информации и неприкосновенности частной жизни, добродетели и нанесения вреда, социальной справедливости.

**Ключевые слова:** биоэтические проблемы, ВИЧ-инфицированные женщины и их дети.

UDC 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

N. V. Kotova

### **BIOETHICAL STANDARDS AND HUMAN RIGHTS IN A CONTEXT OF HIV PERINATAL TRANSMISSION AND MEDICAL CARE OF CHILDREN BORN BY HIV-INFECTED WOMEN**

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

During prospective study of 486 children born by HIV-infected women and interrogation of physicians and HIV-infected mothers the problems of bioethics and observance of human rights while conducting HIV-infected pregnant women and their children were registered. Bioethical problems and breach of human rights have been revealed in following items: the principles of person's autonomy, being good to people and inflicting no harm, social justice, the respect of privacy and confidentiality of private information.

**Key words:** bioethical problems, HIV-infected women and their children.

У травні 1993 р. у м. Себу (Філіппіни) і в червні 1994 р. у м. Дакарі (Сенегал) під егідою Програми розвитку Організації Об'єднаних Націй (ПРООН) було проведено міжнаціональні консультації з питань етики та прав людини в контексті епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу. У ході цих консультацій на підставі консенсусу були прийняті документи, що підтверджують прихильність до принципу добровільності, етики та захисту прав ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД людей. Згідно з «Заявою надії» (Себу, 1993) та Дакарською декларацією (1994), захист прав людини є важливою частиною ефективної протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу на особистому, національному та глобальному рівнях [1]. Наслідки ВІЛ-інфекції/СНІДу найбільш тяжкі в тих випадках, коли права людини найменше захищені. І навпаки, захист основних прав людини допомагає знизити уразливість людей до ВІЛ і підтримує їх в

боротьбі з наслідками епідемії. Стратегії роботи органів охорони здоров'я і захист прав людини є взаємопідсилюючими. Їх об'єднання дає максимальний ефект у зниженні передачі ВІЛ і поліпшенні якості життя людей, що живуть із ВІЛ/СНІДом.

На 60-й сесії Генеральної асамблеї ООН у червні 2006 р. відмічено, що триває процес фемінізації епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу, тобто серед ВІЛ-інфікованих осіб неухильно збільшується кількість жінок [2]. Поширення епідемії на жінок репродуктивного віку породжує цілу низку проблем, одна з головних — це передача ВІЛ від матері під час вагітності та пологів, а також при грудному вигодовуванні до дитини. Цей шлях передачі ВІЛ називається перинатальним.

Епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу почалася в Україні в середині 90-х років ХХ ст. Проте поширюється це захворювання швидкими темпами. За

даними Об'єднаної програми ООН із ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС), на початок 2006 р. розрахункова кількість людей, що живуть із ВІЛ, в Україні дорівнювала 410 000 (250 000–680 000) осіб; розрахунковий показник поширеності ВІЛ серед людей у віковій групі 15–49 років дорівнював 1,4 % (0,8–4,3 %); із них жінки становили близько 50 % — 200 000 (100 000–350 000). Проте офіційно в лікувально-профілактичних закладах нашої країни зареєстровано тільки 90 000 ВІЛ-інфікованих осіб [3]. В Україні неухильно збільшується кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, в 2006 р. вона перевищила 14 000 [4].

Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні викликав і висвітлив цілу низку біоетичних проблем і у деяких випадках неоднозначне трактування прав людини.

**Мета** даної роботи — вивчення біоетичних проблем і дотримання прав людини в контексті передачі ВІЛ від матері до дитини і медичного спостереження дітей ВІЛ-інфікованих матерів.

### Матеріали та методи дослідження

У процесі проспективного спостереження 486 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, вивчались і реєструвалися біоетичні проблеми і випадки порушення прав людини. Крім того, були розроблені опитувальники для виявлення біоетичних проблем і дотримання прав людини при обстеженні вагітних жінок на ВІЛ, при призначенні ВІЛ-інфікованим вагітним антиретровірусної профілактики, при виборі виду вигодування й уточненні ВІЛ-статусу дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, в процесі їх медичного спостереження. Опитувалися лікарі, що здійснюють медичне спостереження ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей (15 акушерів-гінекологів, 15 лікарів-педіатрів), а також люди, що живуть із ВІЛ (ЛЖВ), — 25 ВІЛ-інфікованих матерів. Респонденти висловлювали свою думку з питань, які найчастіше хвилюють лікарів і ВІЛ-інфікованих жінок, щодо етичних проблем і порушення прав людини, які виникають на різних етапах медичного спостереження.

### Результати дослідження та їх обговорення

З точки зору дотримання прав людини, одним із найскладніших є момент тестування вагітних жінок на ВІЛ. На думку всіх медичних працівників, виявлення ВІЛ-інфекції — дуже важливий момент, тому що дає можливість провести профілактичні заходи і захистити майбутню дитину, тобто тестування вагітних на ВІЛ є соціально доцільним і значущим. У зв'язку з цим воно повинне бути проведене 100 % вагітних жінок, тобто бути обов'язковим. З погляду ЛЖВ, процес тестування на ВІЛ пов'язаний зі стресом. У деяких випадках респонденти з ЛЖВ не бачили необхідності в тестуванні на ВІЛ, оскільки не ідентифікували себе як групу ризику. Більшість осіб із груп ризику відзначали

страх отримати позитивний результат, оскільки вони боялися розголошення і зміни до них ставлення близьких людей, медичних працівників і суспільства.

Добровільність тестування (зокрема на ВІЛ) — це право людини, дотримання принципу автономії особи. Щоб уникнути конфлікту між соціальною необхідністю протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу та повагою до автономії особи, в основі стратегії боротьби з епідемією ВІЛ-інфекції лежить концепція забезпечення добровільного тестування на ВІЛ з обов'язковим (для медичних працівників) дотестовим і післятестовим консультуванням. Добровільність тестування відповідає принципам прав людини і забезпечує стійкі переваги для суспільної охорони здоров'я.

Право на отримання інформації є одним з основних прав людини й обов'язковою умовою для забезпечення ефективної профілактики і лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу. У зв'язку з цим дотестове консультування повинне включати інформацію про шляхи передачі ВІЛ, що дозволить людині оцінити персональний ризик, а також про способи профілактики передачі ВІЛ. Люди мають право знати, як захистити себе від ВІЛ-інфекції. Післятестове консультування необхідно проводити як при негативному, так і при позитивному результаті тестування. Люди мають право знати, якщо вони інфіковані ВІЛ, де можна отримати лікування, догляд і підтримку. У разі негативного результату консультування підвищує інформованість людини та сприяє зниженню ризику інфікування ВІЛ та іншими збудниками.

Конфіденційність і недоторканість приватного життя — це невід'ємне право людини. Тестування на ВІЛ повинне проходити в обстановці, що гарантує збереження конфіденційності всієї медичної інформації. У медичних працівників виникає питання, кому і коли можна надавати інформацію про ВІЛ-статус пацієнта, чи є розголошенням інформування іншого медичного працівника про ВІЛ-статус пацієнта. З погляду більшості респондентів ЛЖВ, тільки вони можуть повідомляти про свій ВІЛ-статус. Безумовно, необхідно дотримуватися конфіденційності, але використання інформації для допомоги та ненанесення шкоди — це обов'язок медичних працівників. Якщо ВІЛ-статус жінки вказують у медичній документації або подають цю інформацію в іншу лікувально-профілактичну установу (з дотриманням правил конфіденційності), де надаватимуть медичну допомогу жінці чи її дитині, це необхідно для якісного надання такої допомоги і не може розцінюватися як порушення прав людини на особисте життя та конфіденційність. У кожному конкретному випадку для запобігання негативній реакції з боку ЛЖВ слід обговорювати це питання з пацієнтом.

Відношення до репродуктивного вибору ВІЛ-інфікованих жінок пов'язане з ризиком порушен-



ня прав людини. З погляду 33,3 % медичних працівників, наявність невиліковного захворювання у жінки прирікає її майбутню дитину на сирітство, тому вагітність доцільно перервати. Всі респонденти серед ЛЖВ вважають, що мають право народити дитину. У Пекінській декларації «Гендерне питання: жінки і здоров'я» (1995) і Платформі дій (п. 95) наголошувалося: «Репродуктивні права ґрунтуються на визнанні основного права всіх подружніх пар і окремих осіб вільно ухвалювати відповідальне рішення щодо кількості своїх дітей, інтервалів між їх народженням і часу їх народження, а також мати для цього необхідну інформацію, засоби і права для досягнення максимально високого рівня сексуального і репродуктивного здоров'я. Це також включає їх право приймати рішення відносно відтворення потомства без будь-якої дискримінації, примушення і насильства, про що йдеться в документах із прав людини» [5]. ВІЛ-інфіковані жінки мають усі права, як і не інфіковані ВІЛ.

На етапі призначення медичними працівниками і виконання ЛЖВ програми антиретровірусної (АРВ) профілактики також виникають біоетичні проблеми. Відмова ВІЛ-інфікованої вагітної жінки від профілактичного прийому антиретровірусних препаратів наражає її майбутню дитину на ризик зараження ВІЛ. Тому, на думку медичних працівників і 80 % ЛЖВ, ВІЛ-інфікована вагітна обов'язково повинна приймати АРВ-препарати. Таке ж ставлення до проблеми грудного вигодовування. Якщо ВІЛ-інфікована жінка годує дитину груддю, вона наражає її на небезпеку зараження ВІЛ, тому потрібно заборонити ВІЛ-інфікованій жінці грудне вигодовування. Штучне вигодовування дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, — це частина програми перинатальної профілактики передачі ВІЛ. Проте примус до виконання медичних призначень — це порушення прав людини. Кожна людина має право на автономію особи — свободу вибору і свободу дії. Повага до автономії пацієнта включає отримання згоди на будь-яке медичне втручання та визнання права пацієнта відмовитися від обстеження, лікування, отримання медичної допомоги.

З погляду половини респондентів серед ЛЖВ, жінка має право не приносити свою дитину на обстеження для уточнення її ВІЛ-статусу. На думку всіх медичних працівників, пізні виявлення ВІЛ-інфекції у дитини може завдати шкоди її здоров'ю через несвоєчасний початок лікування, а несвоєчасне зняття діагнозу обмежує програму вакцинації, що також є негативним фактором для здоров'я окремої дитини та суспільства.

Безумовно, дотримання принципу автономії особи дуже важливе, а примус є неприпустимим. Проте недостатня інформованість ВІЛ-інфікованих жінок про існуючі методи профілактики передачі ВІЛ також є порушенням їхніх прав. Рі-

шенням цієї дилеми є ефективне консультування ВІЛ-інфікованих жінок, результатом якого буде оптимальний добровільний вибір пацієнок.

Визнаючи право людей на автономію особи, необхідно забезпечити дотримання прав відносно дітей. Добродіяння і незавдання шкоди — це також важливий біоетичний принцип. Нехтування батьківськими обов'язками та жорстоке поводження з дітьми — найбільш згубні прояви сімейного насильства. У «Заяві Всесвітньої Медичної Асамблеї про нехтування батьківськими обов'язками та жорстоке поводження з дітьми» (Марбела, Іспанія, 1992) поняття жорстокого поводження з дітьми включає фізичну, сексуальну або емоційну жорстокість, а нехтування батьківськими обов'язками — це нездатність батьків або інших людей, що несуть згідно із законом відповідальність за дитину, забезпечити задоволення її потреб і адекватний догляд за нею [6]. Профілактика і раннє виявлення фактів нехтування батьківськими обов'язками і жорстокого поводження з дітьми, а також усебічна допомога дітям — жертвам жорстокості — обов'язок усього суспільства в цілому і медичного співтовариства зокрема.

На думку всіх респондентів, нехтування батьківськими обов'язками особливо часто спостерігається в сім'ях споживачів наркотичних речовин або осіб, що зловживають алкоголем. Але у контексті епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу відмову ВІЛ-інфікованих вагітних жінок від програм профілактики передачі ВІЛ дитині, від медичного спостереження і лікування їх дітей можна вважати жорстоким поводженням із дітьми. Такі випадки відбуваються не тільки в маргінальних сім'ях. Частіше це результат недостатньої інформованості батьків, відсутність порозуміння між медичними працівниками та пацієнтами.

На думку 50 % респондентів серед медичних працівників і 92 % респондентів ЛЖВ, мати має право обирати лікувальну установу, де спостерігатиметься або лікуватиметься її дитина. Згідно з проектом Загальної декларації про біоетику і права людини (ЮНЕСКО, 2005), у суспільстві повинно забезпечуватися дотримання основоположного принципу рівності всіх людей у тому, що стосується їх гідності та прав, справедливе і рівноправне поводження з ними [7].

З погляду медичних працівників, є певна доцільність у створенні спеціалізованих лікувально-профілактичних установ, таких як центри профілактики і боротьби зі СНІДом, спеціалізовані пологові будинки та дитячі відділення, де працюють підготовлені фахівці, штати і лабораторне оснащення відповідають поставленим завданням. Проте створення спеціальних (для цієї категорії пацієнтів) лікувально-профілактичних установ може розглядатися як їх стигматизація. Стигматизація (грецьк. *stigma* — укол, клеймо, пляма) — багатогранний процес знецінення

людської особи, що підсилює негативні наслідки епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу. Позбавлення дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, права спостерігатися в будь-яких лікувально-профілактичних установах — це дискримінація, тобто обмеження в правах частини населення за якоюсь ознакою (в даному випадку — за ВІЛ-статусом). Не можна відмовляти цій категорії дітей у загальнодоступній висококваліфікованій і спеціалізованій допомозі будь-якого профілю. Враховуючи швидке розповсюдження епідемії, виникає негайна необхідність децентралізації допомоги ВІЛ-інфікованим жінкам та їх дітям, максимальне наближення медичної допомоги до жителів сільських районів. Тому вихід із ситуації, що склалася, знаходиться в підвищенні рівня знань і умінь із даної проблеми в усіх медичних працівників.

### Висновки

Проведені дослідження виявили такі проблеми біоетики та дотримання прав людини в контексті перинатальної передачі ВІЛ і медичного спостереження дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками:

— дотримання принципу поваги автономії (добровільність тестування жінок на ВІЛ, право жінки на репродуктивний вибір, ухвалення рішень про обстеження, проведення профілактики та лікування, медичне спостереження дітей);

— дотримання принципу конфіденційності приватної інформації та недоторканності приватного життя (при тестуванні на ВІЛ і протягом усього медичного спостереження);

— дотримання принципу добродіяння і незавдання шкоди (нехтування батьківськими обов'язками та жорстоке поводження з дітьми, залежність дитини від рішення матері, захист прав дитини);

— дотримання принципу соціальної справедливості (забезпечення доступності медичного спостереження, спеціалізованої допомоги).

### Перспективи подальших досліджень

Необхідно вивчити ставлення до цих проблем різних категорій суспільства, щоб шляхом проведення інформованих громадських обговорень на плюралістичній основі виробити прийнятні рекомендації щодо їх вирішення.

### ЛІТЕРАТУРА

1. [http://medicine.onego.ru/prakt/p01\\_a.shtml](http://medicine.onego.ru/prakt/p01_a.shtml)
2. *Шестидесятая сессия Генеральной ассамблеи ООН «Политическая декларация по ВИЧ/СПИДу»*, июнь 2006 г. — <http://www.unaids.org>
3. [http://www.unaids.org/en/HIV\\_data/2006GlobalReport](http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport) // Доклад о глобальной эпидемии СПИДа, 2006.
4. *Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІДу в Україні*. — <http://www.aidsalliance.kiev.ua>
5. *Всемирная конференция по проблемам женщин, Пекин, 1995 г. Всемирная организация здравоохранения: доклад Секретариата*. — [www.who.int](http://www.who.int)
6. *Заявление о пренебрежении родительским долгом и жестоким обращении с детьми*. 44-я Всемирная Медицинская Ассамблея, Марбэлла, сентябрь 1992 г. — <http://medicine.onego.ru>
7. *Проект Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека*. — ЮНЕСКО, Париж, июнь 2005 г. — <http://www.unesco.ru>

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

О. О. Старець, канд. мед. наук

## ЕТИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ У ВЕДЕННІ ДІТЕЙ ІЗ ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

Е. А. Старец

## ЭТИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ В ВЕДЕНИИ ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проведено изучение биоэтических и социальных проблем, которые возникли при ведении 207 детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции. Проведено анкетирование 67 человек: 15 врачей-педиатров, 18 медицинских сестер, 16 людей, живущих с ВИЧ, 18 не инфицированных ВИЧ людей без медицинского образования (популяция) с использованием разработанных опросников. Выявлена недостаточная информированность среднего медицинского персонала и неинфицированных людей без медицинского образования о правах и биоэтических принципах в контексте ВИЧ-инфекции/СПИДа. Обнаружено негативное влияние жестокого обращения с детьми на течение у них ВИЧ-инфекции в семьях с низким социально-экономическим статусом.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, дети, биоэтические, социальные проблемы.

Ethical and social problems, which arose while conducting 207 children with the confirmed diagnosis of HIV-infection, were studied. 67 persons (15 doctors-pediatricians, 18 medical sisters, 16 HIV-infected people, 18 HIV noninfected people without medical education (population) were tested with the use of the developed questionnaires. The following fact is revealed: the medium-level middle medical staff and noninfected people without medical education obtain insufficient information about rights and ethical principles in the context of HIV-infection/AIDS. Cruelty to children in the families of low socio-economic status has negative influence on the progression of HIV-infection in children.

**Key words:** HIV-infection, children, bioethical, social problems.

### Вступ

Україна є однією з країн, де темпи розвитку епідемії ВІЛ-інфекції є найвищими в Європі. Згідно з даними UNAIDS і ВООЗ, на кінець 2005 р. у світі зареєстровано 3 млн дітей із ВІЛ-інфекцією/СНІДом віком до 15 років. За даними ООН, 90 % ВІЛ-інфікованих проживають у країнах, що розвиваються, 75 % із них — у країнах Африки, розташованих на південь від Сахари [1]. Проблема ВІЛ-інфекції в цьому регіоні розглядається як надзвичайна ситуація, яка ставить під загрозу розвиток, політичну стабільність, продовольчу безпеку. Таким чином, епідемія ВІЛ-інфекції пов'язана як із серйозними соціальними, так і біоетичними проблемами.

В Україні поширення інфекції набуло епідемічного характеру з середини 90-х років, до кінця 2005 р. кількість офіційно зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції перевищила 90 000. Небезпечною тенденцією розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні є збільшення кількості жінок серед ВІЛ-інфікованих. Темпи збільшення кількості ВІЛ-інфікованих, фемінізація епідемії призводять до паралельного розвитку епідемічного процесу серед дитячого населення, пов'язаного зі збільшенням кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. До кінця 2005 р. кількість таких дітей становила більше 14 000 [2]. До впровадження системи профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини перинатальна трансмісія ВІЛ становила більше 25 %, а нині, завдяки впровадженню ефективних протоколів медикаментозної профілактики, раціональному розродженню і веденню новонароджених, цю цифру вдалося знизити до 8–10 %.

Важливою соціальною особливістю епідемії ВІЛ-інфекції в Україні є велика кількість споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) серед інфікованих. За даними Міжнародного Альянсу по ВІЛ/СНІДу, в 2006 р. кількість СІН серед офіційно зареєстрованих ВІЛ-інфікованих становила 52,48 % [2]. Низький соціально-економічний рівень сімей є важливою складовою частиною етико-соціальних проблем, що виникають при веденні дітей із ВІЛ-інфекцією.

Визнаним у світі є сімейний підхід до ведення дітей із ВІЛ-інфекцією. Основою такого підходу до лікування дітей із ВІЛ-інфекцією є індивіду-

альність кожного хворого з урахуванням перебігу захворювання, а також особливостей сім'ї. Такий підхід передбачає інтеграцію сімейної структури в терапевтичну модель [3].

Таким чином, ведення дітей із ВІЛ-інфекцією, проведення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) пов'язані з цілою низкою біоетичних, соціальних і юридичних проблем.

**Метою** роботи було виявлення, вивчення і систематизація етико-соціальних проблем ведення дітей із ВІЛ-інфекцією.

### Матеріали та методи дослідження

Для виявлення біоетичних проблем, що найчастіше виникають при веденні дітей із ВІЛ-інфекцією, була розроблена анкета, що включає 15 тверджень. Твердження стосувалися біоетичних принципів по відношенню до людини взагалі та до ВІЛ-інфікованої зокрема. Розглядалися такі проблеми, що перегукуються з основними положеннями Проекту Загальної декларації про біоетику і права людини [4]:

- дотримання прав людини;
- дотримання принципу поваги автономії;
- дотримання принципу добродіяння та незавдання шкоди;
- дотримання принципу соціальної справедливості.

Проведено анкетування 67 осіб: 15 лікарів-педіатрів, 18 медичних сестер, 16 людей, що живуть із ВІЛ (ЛЖВ), 18 не інфікованих ВІЛ людей без медичної освіти (популяція). Респонденти висловлювали згоду або незгоду з кожним твердженням, поданим в анкеті, кількість яких була потім підрахована.

Крім того, виявлялися і фіксувалися соціальні й етичні проблеми, що виникли в процесі медичного спостереження 207 дітей із підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекції. Зв'язок (асоціацію) двох якісних ознак оцінювали за методом Кендала ( $\tau$ ). Статистичні розрахунки й оцінку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 5,5а на персональному комп'ютері.

### Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні анкетування групи ЛЖВ виявлена їх достатньо висока інформованість про права ВІЛ-інфікованих людей. Отримано інфор-

мацію про численні випадки порушення прав ВІЛ-інфікованих, у тому числі й дітей. Основою порушення прав ВІЛ-інфікованих (стигматизації і дискримінації) є недостатня інформованість середнього медичного персоналу і неінфікованих людей без медичної освіти про права і біоетичні принципи в контексті ВІЛ-інфекції/СНІДу. Стигма у зв'язку з ВІЛ-інфекцією/СНІДом залишається одним із серйозних бар'єрів, що не дозволяють ЛЖВ реалізувати свої права. Стигматизація призводить до знецінення людської особи, поглиблює негативний вплив ВІЛ-інфекції/СНІДу на суспільство. Стигма лежить в основі дискримінаційних дій, через які люди, що потребують різних послуг (медичне обслуговування, освіта і т. ін.), у зв'язку з ВІЛ-статусом не можуть їх отримати, що є порушенням прав людини.

Головними принципами медичного спостереження дітей із ВІЛ-інфекцією є:

— добровільність — диспансерне спостереження здійснюється на добровільній основі;

— конфіденційність — право пацієнта (його рідних) зберігати таємницю діагнозу (нерозголошення інформації про ВІЛ-статус, зведення до мінімуму кількості людей, обізнаних про факт інфікування);

— доступність — максимальна наближеність усіх видів медичної допомоги до людини;

— багатопрофільність — широкий діапазон медичної допомоги.

При наданні медичної допомоги дітям із ВІЛ-інфекцією, з одного боку, не повинен порушуватися принцип доступності багатопрофільної допомоги, з другого — повинна бути надана можливість доступу до якісного висококваліфікованого лікування ВІЛ-інфекції в спеціалізованих відділеннях. Під час анкетування батьків дітей із ВІЛ-інфекцією виявлені випадки розголошення медичними працівниками інформації про ВІЛ-статус дитини (порушення принципу поваги автономії), відмова в можливості відвідування дитиною організованого дитячого колективу.

У досліджуваній групі 28 (13,53 %) дітей знаходилися під опікою держави. Низький соціально-економічний рівень спостерігався у 43,53 % сімей. Вживання ін'єкційних наркотиків було задокументоване у 32,79 % жінок. Низький соціально-економічний рівень сімей ( $\tau = 0,37$ ;  $P < 0,0001$ ), паління ( $\tau = 0,43$ ;  $P < 0,0001$ ) і вживання наркотиків ( $\tau = 0,32$ ;  $P < 0,0001$ ) під час вагітності мають доведену позитивну асоціацію з швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дітей, коли СНІД-індикаторні захворювання і стани або тяжка імуносупресія розвиваються у віці до 12 міс. У цьому разі на природний перебіг ВІЛ-інфекції можуть негативно впливати дефекти вигодовування і догляду за дитиною. Низький соціально-економічний статус у сім'ях часто породжує умови для нехтування батьківськими обов'язками як форми жорстокого поводження з дітьми (недо-

тримання принципу добродіяння та незавдання шкоди) [5]. Профілактика і раннє виявлення фактів нехтування батьківськими обов'язками і жорстокого поводження з дітьми, а також різноманітна допомога дітям — важлива частина медичного ведення дітей із ВІЛ-інфекцією.

Доступ до препаратів для лікування ВІЛ-інфекції відображає дотримання одного з найважливіших принципів біоетики — принципу соціальної справедливості. Сьогодні в Україні всі діти, які потребують ВААРТ, можуть її отримувати. За клінічними й імунологічними показаннями 57 (27,54 %) дітям була призначена ВААРТ. Перед її призначенням проводилося консультування батьків або людей, під чиєю опікою знаходиться ВІЛ-інфікована дитина, щодо питань дотримання режиму (прихильності) до ВААРТ. У 5 (8,77 %) випадках виявлено відмову матерів або опікунів від проведення ВААРТ або грубе порушення режиму прийому препаратів, що призвело до розвитку резистентності до антиретровірусних препаратів, прогресу ВІЛ-інфекції у дитини. Ці випадки, в першу чергу, були пов'язані з нехтуванням батьківськими обов'язками, зумовленим соціальними причинами. Іншою причиною виявилася недостатня інформованість матерів або опікунів щодо питань прихильності ВААРТ.

Високоактивна антиретровірусна терапія переводить ВІЛ-інфекцію у дітей у категорію хронічних захворювань, які перебігають тривало, і робить актуальною проблему інформування дитини про наявність у неї ВІЛ-інфекції. Більшість дітей віком до 7 років у досліджуваній групі не знають про свій ВІЛ-статус, а більшість батьків і опікунів бояться, що розкриття інформації про захворювання у дитини може викликати страх, тривогу, погіршити перебіг захворювання, сприяти розголошенню інформації про ВІЛ-статус. Проте існують дані літератури [6], що розкриття правди про важливі факти, що стосуються ВІЛ-інфекції, поліпшує психологічну адаптацію дитини, зменшує недовір'я дитини, сприяє зниженню ізоляції. Особливо важливо повідомити про діагноз дитині віком старше 6 років при підготовці до школи. Повідомлення дитині про діагноз, консультування в доступній формі щодо питань прихильності до АРВ-лікування сприятиме дотриманню режиму прийому препаратів. З нашого досвіду, повідомляти дитині про діагноз потрібно у відповідних умовах, де існує можливість співпраці батьків, психологів, медичних працівників.

Перспективним напрямком удосконалення системи ведення дітей із ВІЛ-інфекцією є інтеграція всіх видів медичної допомоги з психологічною підтримкою та соціальним супроводом сімей. Такий мультидисциплінарний багатопрофільний підхід дозволить спрямувати зусилля на психосоціальні фактори, що впливають на пе-

ребіг ВІЛ-інфекції у дитини, результати проведення ВААРТ.

### Висновки

1. Виявлена недостатня інформованість середнього медичного персоналу і неінфікованих людей без медичної освіти про права і біоетичні принципи в контексті ВІЛ-інфекції/СНІДу як основа стигматизації та дискримінації людей, що живуть із ВІЛ.

2. У процесі медичного спостереження виявлено негативний вплив жорстокого поводження з дітьми в сім'ях із низьким соціально-економічним статусом на перебіг ВІЛ-інфекції у дітей.

3. Рішення етико-соціальних питань із створенням мультидисциплінарних команд може поліпшити результати проведення ВААРТ у дітей.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з вивченням інформованості медичних працівників, у тому числі й первинної ланки, соціаль-

них працівників, психологів, а також людей, що живуть із ВІЛ, щодо питань прихильності ВААРТ для створення методичної літератури і рекомендацій.

### ЛІТЕРАТУРА

1. [http://www.unaids.org/en/HIV\\_data/2006\\_GlobalReport](http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006_GlobalReport) // Доклад о глобальной эпидемии СПИДа, 2006.

2. *Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІДу в Україні.* — <http://www.aidsalliance.kiev.ua>

3. *Mellins C. A. & Ehrhardt A. A. Families affected by pediatric AIDS: Sources of stress and coping* // *Developmental and Behavioral Pediatrics*. — 1994. — N 15. — P. 54-60.

4. *Проект Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека.* — ЮНЕСКО, Париж, июнь 2005 г. — <http://www.unesco.ru>

5. *Заявление о пренебрежении родительским долгом и жестоким обращении с детьми.* 44-я Всемирная Медицинская Ассамблея, Марбэлла, сентябрь 1992 г. — <http://medicine.onego.ru>

6. *Lipson M. Disclosure of diagnosis to children with HIV or AIDS* // *Developmental and Behavioral Pediatrics*. — 2000. — N 15. — P. S61-S65.

УДК 615.015

Т. О. Филиппова, д-р биол. наук, проф.,

Н. Я. Головенко, акад. АМН України, д-р биол. наук, проф.

## ТИЛОРОН: ПРОФИЛЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ. II. ФАРМАКОКИНЕТИКА, ТОКСИЧНОСТЬ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

*Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина*

УДК 615.015

Т. О. Філіпова, М. Я. Головенко

ТИЛОРОН: ПРОФІЛЬ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ.

II. ФАРМАКОКІНЕТИКА, ТОКСИЧНІСТЬ, МЕХАНІЗМИ ДІЇ

*Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна*

Огляд присвячений узагальненню даних щодо особливостей фармакокінетики та деяких механізмів дії тилорону.

**Ключові слова:** тилорон, біологічна активність, механізми дії.

UDC 615.015

T. O. Philippova, M. Ya. Golovenko

TI LORONE: PROFILE OF BIOLOGICAL ACTIVITY.

II. PHARMACOKINETICS, TOXICOLOGY, MECHANISMS OF ACTION

*The Odessa National University named after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine*

The review is intended to generalizing the data on properties, pharmacokinetics and some mechanisms of tilorone action.

**Key words:** tilorone, biological activity, mechanisms of action.

В первой части обзора основное внимание было уделено рассмотрению фармакологической активности тилорона, которая достаточно многообразна и проявляется интерферониндуцирующим, иммуномодулирующим, противоопухолевым, антивирусным, противомикробным и противовоспалительным действием\*. Данная статья посвящена особенностям фармакокинетики препарата и некоторым механизмам его действия.

**Метаболизм и фармакокинетика.** Распределение тилорона в организме изучалось на разных видах лабораторных животных: мышах, крысах, собаках — после перорального, внутрибрюшинного и внутривенного введения меченого препарата. Вакер и соавторы, исследуя радиоактивность тканей мышей через 16 ч после внутрибрюшинного введения <sup>14</sup>C-тилорона, обнаружили, что наибольшее количество метки определяется в печени, селезенке, почках и легких. Достоверно более низкие концентрации содержались в тимусе, сердце, жировой ткани, скелетных мыш-

цах и крови. Центрифугирование гомогената показало, что основная часть радиоактивности содержится в осадке, а использование «Тритона X-100» позволило установить связывание метки с мембранными частицами. Нуклеиновые кислоты, экстрагированные фенолом, радиоактивности не содержали [1; 2].

После введения в желудок тилорон быстро всасывается и распределяется в организме. У собак биглей абсорбция препарата составляла не менее 90 %. В течение 7 дней экскреция с мочой достигала 17–21 % от введенной дозы, а с калом — 13–14 %. Спустя неделю после введения радиоактивность преимущественно локализовалась в печени (22–24 %), тонком кишечнике и его содержанием (5–6 %), легких (2,7–3,0 %) и селезенке (1,5–1,7 %). Высокие концентрации отмечались в печени, селезенке и надпочечниках, низкие — в сердце, мозге и скелетных мышцах. Расчеты отношения ткань/плазма выявили необычно высокий показатель — 1000:1 — для печени, селезенки, надпочечников и поджелудочной железы. Изучение различных отделов глаза обнаружило тропность тилорона к пигментированным структурам, содержащим меланин [1].

\*См. «Інтегративна антропологія» № 1 (7) 2006 р., с. 18–23.

Сходные результаты были получены и у других животных. Период полувыведения у мышей после перорального введения составил в среднем 3,5–4 дня. У крыс через 6 дней в организме регистрировалось 40–45 % введенной радиоактивности. Метка локализовалась преимущественно в печени (8 %), легких (1–2 %), селезенке (1–2 %) и теле (20–24 %). Наивысшие концентрации были характерны для селезенки, печени, легких, глаз, надпочечников и лимфатических узлов. Невысокие концентрации отмечены в сердце, скелетных мышцах и мозге, а особенно низкие — в цельной крови и плазме. Максимальное содержание в печени достигалось через 3 ч, в легких — через 4 ч, а в селезенке постепенно возрастало в течение 6 ч [2].

Исследования, проведенные с использованием <sup>3</sup>H-тилорона, выявили некоторые особенности фармакокинетики при внутривенном введении. В частности, был обнаружен эффект первичного прохождения лекарства через легкие [3].

Анализ распределения <sup>3</sup>H-препарата в организме мышей позволил также выявить особенности его поступления в лимфоидные органы (тимус, селезенку и лимфоузлы). В отличие от всех других органов и тканей, в них наблюдается повышение содержания радиоактивности в течение всего срока наблюдения (24 ч). На примере тимуса показано, что в лимфоцитах находится лишь 10–12 % тилорона, поступившего в этот орган. Основная часть препарата содержится в его эпителиальных клетках, что дает возможность предполагать влияние тилорона на гормональную функцию тимуса [4].

Изучение субклеточного распределения меченого препарата и его метаболитов выявило наибольшую радиоактивность фракции, содержащей обломки клеток и ядра. Кроме того, радиоактивность обнаруживалась в митохондриях, микросомах и супернатанте. На основании этих результатов, а также данных о способности препарата связываться *in vitro* с ДНК, было сделано заключение, что мишенью для тилорона в клетке является ядро, а на молекулярном уровне — дезоксирибонуклеиновая кислота [1]. Однако дальнейшие исследования, в которых концентрация тилорона в субклеточных фракциях была соотнесена с содержанием белка в них, не выявили преимущественного связывания с какой-либо внутриклеточной структурой. Кроме того, было показано, что более высокий в первые 15 мин после введения меченого препарата уровень радиоактивности ядерной фракции начинает понижаться уже к 20-й минуте. Через 10 ч у крыс и 16 ч у мышей (другие сроки в этой работе не изучались) 60–80 % препарата локализовалось вне ядра [5].

С помощью тонкослойной хроматографии в тканях крыс обнаруживается 6–8 радиоактивных соединений. Даже через 6 дней наибольшая часть

метки была связана с неизмененным тилороном. Большую часть метаболитов составлял монодеэтилированный продукт. Дидеэтилированный метаболит, у которого было удалено по одной этильной группе из каждой боковой цепи, регистрировался в следовых количествах. Восстановление карбонильной группы способствовало появлению соответствующего флуоренола, а полярные метаболиты были представлены моно- и ди-N-оксидами [6].

Таким образом, к особенностям фармакокинетики тилорона относятся: быстрая абсорбция из желудочно-кишечного тракта; быстрое поступление в органы и ткани; достаточно длительное нахождение в организме после однократного введения; тропность к лимфоидным органам и некоторым железам. Метаболическим превращениям в организме подвергается незначительная часть введенного препарата, и он экскретируется в основном в неизменном виде.

**Взаимодействие с ферментами.** Наиболее широко изучено влияние тилорона на цитохром P-450-зависимые монооксигеназы. Подавление реакций микросомального гидроксирования отмечено многими авторами [7–12]. Причем было показано, что такое свойство присуще индукторам интерферона любой природы: вирусам, низко- и высокомолекулярным соединениям [7; 8]. В наших исследованиях тилорон снижал содержание цитохрома P-450 в печени и ингибировал активность определенных изоформ гемопротейда, в частности, ответственных за паргидроксирование и N-деметилирование [9–11]. В широком диапазоне доз (от 20 до 250 мг/кг) препарат пролонгировал продолжительность гексобарбиталового сна и повышал уровень снотворного в крови. При этом в печени регистрировали снижение содержания не только гемопротейда, но и NADPH-цитохром с редуктазы [7–8]. Кроме того, тилорон при совместном введении с фенобарбиталом отменял его индуцирующий эффект в отношении данного гемопротейда и связанных с ним монооксигеназ [9]. Таким образом, тилорон способен ингибировать монооксигеназы, относящиеся к тем семействам цитохрома P-450 (CYP 2 и CYP 3), которые обеспечивают метаболизм лекарств и других чужеродных химических соединений. На примере конститутивной изоформы CYP 2C11 показано, что ингибирование происходит на претрансляционном уровне, так как образование соответствующей мРНК после введения препарата подавлялось на 59 % [12]. Сведения о его влиянии на активность ферментов, метаболизирующих эндогенные вещества, в доступной литературе отсутствуют. Однако приведенные выше данные об ингибирующем влиянии на слипание тромбоцитов дают основание предполагать, что тилорон может подавлять активность тромбоксансинтазы, которая принадлежит к семейству CYP 5 [13]. Однако ти-

лорон оказывает блокирующее действие не на все изоформы цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ. В частности, в печени мышей после его введения отмечалось почти двукратное увеличение активности бенз(а)пиренгидроксилазы, относящейся к семейству СYP 1 [14].

Тилорон способен влиять и на другие пути метаболизма лекарственных препаратов в организме, в частности на их ацетилирование. Введение препарата крысам за 48 ч до прокаинамида повышало образование N-ацетилпрокаинамида на 35 % по сравнению с контрольным уровнем [15]. Тилорон интенсифицировал *in vivo* и ацетилирование 2-аминофлуорена [16]. Показано также, что усиление ацетилирования не связано с увеличением содержания и активности N-ацетилтрансферазы и возрастанием уровня ацетил-КоА.

Тилорон повышал в печени мышей экспрессию мРНК ксантиндегидрогеназы, которая предшествовала возрастанию активности как данного фермента, так и ксантиноксидазы [17]. Поскольку одной из важнейших функций ксантиноксидазы является синтез перекиси водорода и супероксид-радикалов, можно предполагать, что этот механизм обеспечивает повышение бактерицидной активности фагоцитов при действии тилорона [18].

Препарат оказывает воздействие на системы перекисного окисления и антиперекисной защиты. Причем направленность этих изменений зависит как от состояния организма, так и типа тканей и клеток [11; 19]. Так, тилорон активировал перекисное окисление липидов в тимусе за счет интенсификации ферментативных реакций, но подавлял его в клетках селезенки и печени. При гипоксии, вызванной ингаляционным введением угарного газа или оксида азота, препарат препятствовал развитию отека легких, интенсификации перекисного окисления липидов и повышал эффективность антиперекисной защиты [20]. Тилорон предотвращал снижение уровня восстановленного глутатиона в печени при совместном введении с парацетамолом и другими агентами, вызывающими истощение этого важнейшего для поддержания окислительно-восстановительного баланса в клетке соединения. Защитное действие этого соединения отмечено также при гипероксии [21].

Приведенные выше данные свидетельствуют о способности тилорона модифицировать многие биохимические процессы. Это необходимо учитывать при совместном назначении препарата с другими лекарствами (антибиотиками, противоопухолевыми, противовирусными средствами), так как в одних случаях их действие может пролонгироваться, а в других — сокращаться в результате замедления или ускорения метаболизма. В частности, можно ожидать усиления действия пероральных антикоагулянтов и дигоксина. В тех случаях, когда ксенобиотики, метаболизируясь с

участием микросомальных монооксигеназ, превращаются в организме в более токсичные соединения, тилорон может быть использован в качестве антидота. В наших экспериментах в зависимости от схем применения он либо предотвращал развитие токсического гепатита, который моделировался с помощью тетрахлорметана, либо существенно ослаблял его проявления [22].

#### **Взаимодействие с нуклеиновыми кислотами.**

Способность тилорона формировать молекулярные комплексы с ДНК и полидезоксинуклеотидами была установлена Чандрой и соавторами [1]. Наличие гипохромного эффекта в спектре тилорона в видимой области при добавлении ДНК, повышение температуры плавления и снижение коэффициента седиментации нуклеиновой кислоты в присутствии этого соединения однозначно свидетельствует об интеркаляции тилорона в двухцепочечную ДНК. Это свойство препарата обусловлено планарной трициклической структурой молекулы. Связывание с ДНК обеспечивается, в основном, электростатическими взаимодействиями. Оно обратимо, поскольку тилорон может быть полностью диссоциирован из соответствующего комплекса. Исследования, проведенные с ДНК, содержащей разное соотношение А-Т и Г-Ц пар, и синтетическими полинуклеотидами, выявили преимущественное связывание тилорона с А-Т парами [23; 24].

Незначительный гипохромный эффект, регистрируемый в присутствии одноцепочечной ДНК, и практически полное его отсутствие при добавлении дрожжевой РНК свидетельствуют о специфичности тилорона в отношении двуспиральной ДНК [1]. Правда, позже была показана возможность формирования молекулярных комплексов и с дрожжевой РНК, которые вызывали индукцию синтеза интерферона и проявляли антивирусную активность [25].

Комплексы тилорон-ДНК, используемые в качестве матрицы, ингибировали ДНК- и РНК-полимеразы *E. coli*. Большей чувствительностью обладает ДНК-полимераза. Ингибирование РНК-полимеразы зависело от содержания А-Т пар в матрице ДНК. Изучение кинетики РНК-полимеразной реакции показало, что тилорон конкурирует с ферментом за места связывания с матрицей [26]. Обнаружение ингибирующего влияния тилорона на РНК-зависимые ДНК-полимеразы вирусов позволяет объяснить некоторые антивирусные эффекты препарата, которые упоминались выше и не связаны с индукцией синтеза интерферона.

**Токсикологическая характеристика.** Согласно современной классификации, тилорон относится к классу малотоксичных веществ, поскольку величина ЛД<sub>50</sub> при пероральном введении составляет 960–1500 мг/кг для мышей и 850 мг/кг для крыс [1; 27]. Длительный ежедневный прием в дозе 180 мг/кг вызывал снижение массы тела у



мышей и крыс, а у собак и обезьян наблюдались анорексия, птоз, саливация, тремор. В то же время введение крольчихам с 9-го по 16-й день беременности 3–30 мг/кг препарата не оказывало тератогенного эффекта.

У крыс после однократного введения тилорона в дозе 100 мг/кг отмечалась кратковременная лимфопения. Через 12 ч число лимфоцитов в периферической крови постепенно восстанавливается, но при этом наблюдается истощение малых лимфоцитов в тимусзависимых зонах периферических лимфоидных органов, которые, впрочем, быстро заселяются вновь [28].

При длительном введении высоких доз тилорона (60–80 мг/кг ежедневно в течение 6–8 нед) в организме экспериментальных животных появляются клетки, содержащие вакуоли и базофильные гранулы [29]. Изучение данного феномена показало, что эти структуры образуются из лизосом, в которых накапливаются полярные липиды и мукополисахариды (преимущественно дерматансульфат). Предполагают, что тилорон, благодаря присутствию в его молекуле двух симметричных аминокетильных группировок, связывает между собой отрицательно заряженные цепочки мукополисахаридов, что и препятствует деградации последних [30]. Не исключено также образование комплексов липид — тилорон — полисахарид. Возможно, именно эти явления обуславливали помутнение роговицы и жировое перерождение сетчатки у ряда больных после приема большого количества препарата. После его отмены депонированные в лизосомах липиды и мукополисахариды постепенно выводятся из организма. Учитывая, что в качестве иммуномодулятора тилорон применяется в невысоких дозах: суммарное годовое количество препарата при лечении хронических гепатитов В и С составляет 12,5 г, а при профилактике острых респираторных заболеваний — 0,75 г в течение 6 нед и не чаще 1–2 раз в неделю, появление таких побочных эффектов маловероятно. Кроме того, многие лекарства амфифильной природы, в молекуле которых присутствует четвертичный атом азота, вызывают такие же эффекты. К ним, в частности, относится хлористый аммоний и большинство противомаларийных препаратов [31].

Способность тилорона к интеркаляции в ДНК иногда рассматривают как потенциальную мутагенную опасность соединения. Однако препарат не вызывал мутагенного действия ни в тесте Эймса, ни в исследованиях на лабораторных животных [32]. Имеются также многочисленные доказательства того, что интеркаляторы могут вызывать мутации только в том случае, когда содержат в своем составе алкилирующие группы. Таких групп в молекуле тилорона нет и, как показывают приведенные выше данные, они также не появляются в результате метаболизма препа-

рата в организме. Кроме того, сам процесс встраивания плоских молекул между витками ДНК нельзя рассматривать в качестве исключительно негативного явления, поскольку предполагается, что именно путем интеркаляции ароматических колец боковых цепей аминокислот осуществляется взаимодействие регуляторных белков с дезоксирибонуклеиновой кислотой [33].

**Опосредованность эффектов тилорона интерфероном.** Мнение о связи многих эффектов тилорона *in vivo* с индукцией интерферона можно считать в достаточной степени обоснованным. Во-первых, интерферон, как и его индуктор, оказывает противовирусное, антимикробное, противоопухолевое, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Во-вторых, по времени проявления эти эффекты совпадают с пиком продукции интерферона после введения индуктора. Кроме того, известна способность разных типов интерферона ингибировать микросомальные цитохром Р-450-зависимые монооксигеназы. Однако не всегда действие тилорона опосредуется интерфероном. Уже упоминались антивирусные эффекты, не связанные с появлением в организме этого цитокина. Наконец, сама интерферониндуцирующая активность определяется другими механизмами. В некоторых случаях, по-видимому, фармакологический эффект является следствием сочетания интерферонзависимых и интерфероннезависимых путей. В частности, известно, что тилорон стимулирует продукцию натуральными киллерами  $\gamma$ -ИФ, который, в свою очередь, повышает цитотоксическую активность этих клеток.

**Перспективы дальнейших исследований.** Ограниченность объема публикации не дает возможности остановиться в данном обзоре на целом ряде вопросов, которые могут стать предметом отдельного рассмотрения. Нуждается в обобщении опыт клинического применения, поскольку некоторые из рекомендованных схем не являются оптимальными. В частности, нецелесообразно назначать прием препарата два дня подряд, так как это может не только отменять интерферониндуцирующий эффект второй дозы, но и снижать уровень интерферона, синтезируемого в организме в ответ на первую.

О незатухающем интересе к препарату свидетельствуют продолжающиеся исследования как самого тилорона, так и его многочисленных структурных аналогов, которых сегодня насчитывается несколько сотен. Их изучение позволило не только выяснить связь структура — активность в ряду индукторов интерферона, но и отобрать перспективные для дальнейшего внедрения соединения.

Большой интерес представляет выяснение молекулярных механизмов действия тилорона, в частности, индукции интерферона. Возможно, что индуктор непосредственно взаимодействует

с положительными регуляторными участками промотора гена интерферона, которые обогащены А-Т парами (PRDI и PRDII). Если это происходит *in vivo*, то возникает вопрос: является ли тилорон миметиком эндогенных факторов активации гена или обеспечивает ли их более эффективное функционирование за счет конформационных изменений ДНК в результате интеркаляции?

Неизвестно также, связывается ли тилорон с какими-либо вне- или внутриклеточными рецепторами. Если такое взаимодействие происходит, то опосредует ли активация или ингибирование соответствующих рецепторов биологические эффекты препарата?

Практически не изучено воздействие тилорона на функциональное состояние центральной нервной системы и эндокринную функцию организма. Учитывая цитокининдуцирующую активность препарата, его тропность к ряду желез внутренней секреции, сложно представить отсутствие такого влияния.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что тилорон, несомненно, является весьма интересным и перспективным для клинического использования препаратом. Широкий спектр его биологической активности обеспечивает применение препарата в онкологии, клинической иммунологии, при инфекционных заболеваниях различной этиологии, а также для профилактики. Хотелось бы также надеяться, что столь уникальное по свойствам соединение привлечет внимание экспериментаторов к изучению механизмов его действия и, возможно, новых фармакологических эффектов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Chandra P., Wright G. J. Tilorone hydrochloride: the drug profile // *Top. Curr. Chem.* — 1977. — Vol. 72, N 1. — P. 125-148.
2. Distribution of <sup>14</sup>C-tilorone in mice / A. Wacker, E. Lodemann, V. Gaur, J. Diederich // *Naturwissenschaften.* — 1972. — Vol. 59, N 11. — P. 520.
3. Сумрій С., Жук О., Карпинчик В. Фармакокінетика тилорона в організмі мишей при його внутривенному і пероральному введенні // *Ліки України.* — 2003. — № 9. — С. 74-77.
4. Филиппова Т., Чудотворова И., Карпинчик Н. Особенности накопления <sup>3</sup>H-тилорона в лимфоидных органах мышей // Там же. — 2005. — № 4. — С. 74-77.
5. Gaur V., Chandra P. Subcellular distribution of <sup>14</sup>C-tilorone hydrochloride in tissues of mice and rats // *Naturwissenschaften.* — 1973. — Vol. 60, N 5. — P. 263.
6. Hoenig V., Preteux F. Hepatic disposition of tilorone hydrochloride in the rat // *Xenobiotica.* — 1977. — Vol. 7, N 6. — P. 339-344.
7. Decrease in the activity of the drug-metabolizing enzymes of rat liver following the administration of tilorone hydrochloride / G. A. Leeson, S. A. Biedenbach, K. Y. Chan et al. // *Drug. Metab. Dispos.* — 1976. — Vol. 4, N 3. — P. 232-238.

8. Effects of interferon-inducing agents on hepatic cytochrome P-450 drug metabolizing systems / G. J. Mannering, K. W. Renton, R. el Azhary, L. B. Deloria // *Ann. N-Y Acad. Sci.* — 1980. — Vol. 350, N 2. — P. 314-331.

9. Зміни монооксигеназної активності гепатоцитів мишей під впливом низькомолекулярних імуномодуляторів / С. А. Андронаті, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін, М. Я. Головенко // *Доп. АН УРСР, Сер. Б.* — 1983. — № 1. — С. 69-71.

10. Бензпиренгидроксилазная активность иммунокомпетентных клеток / А. В. Богатский, Т. О. Филиппова, И. Е. Ковалев и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1983. — Т. 96, № 7. — С. 23-24.

11. Галкин Б. Н. Коррекция иммуномодуляторами активности монооксигеназ и интенсивности перекисного окисления липидов иммуноцитов и гепатоцитов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.25. — Купавна, 1985. — 26 с.

12. Morgan E. T., Norman C. A. Pretranslational suppression of cytochrome P-450h (C11) gene expression in rat liver after administration of interferon inducers // *Drug Metab. Dispos.* — 1990. — Vol. 18, N 5. — P. 649-653.

13. Головенко Н. Я. Некоторые аспекты биохимии, химии, молекулярной биологии и генетики цитохрома P-450 // *Совр. пробл. токсикологии.* — 2001. — № 3. — С. 17-23.

14. Філіпова Т. О. Фармакологічна активність та деякі механізми дії нових синтетичних імуномодуляторів: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук: 14.03.05/ Одеса, 1996. — 48 с.

15. Drobitch R. K., Tomilo M., Svensson C. K. Immunomodulation and drug acetylation: influence of the immunomodulator tilorone on hepatic, renal and blood N-acetyltransferase activity and on hepatic cytosolic acetyl coenzyme A content // *Biochem. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 43, N 7. — P. 1643-1648.

16. Effects of the immunomodulator tilorone on the acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-aminofluorene adducts in the rats / J. G. Chung, H. L. Chang, C. C. Yeh et al. // *Anticancer Res.* — 2000. — Vol. 20, N 1A. — P. 467-473.

17. Terao M., Cazzaniga G., Ghezzi P. Molecular cloning of a cDNA coding for mouse liver xanthine dehydrogenase. Regulation of its transcript by interferons in vivo // *Biochem. J.* — 1992. — Vol. 283, N 3. — P. 863-870.

18. Ma J. Y., Cheng Y. H., Barger M. W. Modification of alveolar macrophage function with bis-basic ethers of fluorene and fluoren-9-substituted derivatives // *Exp. Lung Res.* — 1995. — Vol. 21, N 5. — P. 771-790.

19. Изменение активности перекисного окисления липидов биомембран иммуноцитов и гепатоцитов мышей при введении им низкомолекулярных иммуномодуляторов / Б. Н. Галкин, С. А. Андронаті, Т. О. Филиппова и др. // *Докл. АН УССР, Сер. Б.* — 1985. — № 9. — С. 65-68.

20. Влияние тилорона на системы перекисного окисления и антиперекисной защиты в норме и при гипоксии / Б. Н. Галкин, В. А. Баринов, Л. А. Тиунов и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1990. — Т. 36, № 1. — С. 60-62.

21. Kikkawa Y., Yano S., Skoza L. Protective effect of interferon inducers against hyperoxic pulmonary damage // *Lab. Invest.* — 1984. — Vol. 50, N 1. — P. 62-71.

22. Чудотворова І. Г., Степанова Т. Ю. Вплив синтетичних індукторів інтерферону на функціональну активність макрофагів за експериментального токсичного гепатиту // *Вісник Одес. нац. ун-ту.* — 2003. — Т. 8, вип. 2. — С. 205-211.

23. Chandra P., Woltersdorf M. Tilorone hydrochloride: a specific probe for A T regions of duplex deoxyribonucleic acid // *Biochem. Pharmacol.* — 1976. — Vol. 25, N 8. — P. 877-880.

24. Chen K. X., Gresh N., Pullman B. Energetics and stereochemistry of DNA complexation with the antitumor AT specific intercalators tilorone and m-AMSA // *Nucleic Acids Res.* — 1988. — Vol. 16, N 7. — P. 3061-3073.

25. Карнов А. В., Жолобак Н. М. Продукция интерферонов I типа в организме под действием молекулярных комплексов дрожжевая РНК — тилорон // *Вопр. вирусологии.* — 1996. — № 1. — С. 13-16.

26. Inhibition of purified DNA polymerase of RNA tumor viruses by fluoranthene derivatives and analogues of tilorone hydrochloride / M. Green, A. Rankin, G. F. Gerard et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1975. — Vol. 55, N 2. — P. 433-442.

27. Андронаті С. А., Литвинова Л. А., Головенко Н. Я. Пероральний індуктор ендogenous інтерферона амиксин і його аналоги // *Журн. АМН України.* — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.

28. Levine S., Sowinski R., Albrecht W. T-lymphocyte depletion induced in rats by analogs of tilorone hydrochloride // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 40, N 1. — P. 137-145.

29. Lullmann-Rauch R. Keratopathy in rats after treatment with tilorone // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1986. — Vol. 224, N 4. — P. 377-383.

30. Prokopek M. The tilorone-induced mucopolysaccharidosis in rats. Biochemical investigations // *Biochem. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 42, N 11. — P. 2187-2191.

31. Lullmann-Rauch R., Pods R., von Witzendorff B. The antimalarials quinacrine and chloroquine induce weak lysosomal storage of sulphated glycosaminoglycans in cell culture and in vivo // *Toxicology.* — 1996. — Vol. 110, N 4-6. — P. 27-37.

32. Влияние индукторов интерферона на химически индуцированный мутагенез и канцерогенез / Т. С. Логинова, А. С. Кинзирский, О. В. Паршина и др. // *Вестн. Рос. акад. мед. наук.* — 1996. — № 3. — С. 28-33.

33. Мецлер Д. Биохимия. — М.: Мир, 1980. — Т. 1. — С. 139-142.

УДК 616.5-004.1-053.2:616.36:615.814.1:615.849.19

К. А. Калашнікова, канд. мед. наук

## КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛАЗЕРОПУНКТУРИ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕНЬ ОРГАНІВ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.5-004.1-053.2:616.36:615.814.1:615.849.19

Е. А. Калашникова

## КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРОПУНКТУРЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Разработан метод лечения гепатобилиарной патологии у детей, больных системной склеродермией. Совместное использование физических факторов в терапевтическом комплексе в виде лазеропунктуры и вакуум-ультрафонофореза лекарственной смеси позволило в значительной степени увеличить положительный лечебный эффект, что способствует стабилизации процесса, профилактике тяжелых осложнений со стороны органов пищеварения и инвалидизации больных.

**Ключевые слова:** дети, склеродермия, органы пищеварения, лазеропунктура.

UDC 616.5-004.1-053.2:616.36:615.814.1:615.849.19

К. А. Kalashnikova

## THE CLINICAL-INSTRUMENTAL EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF LASERPUNCTURE IN TREATMENT OF CHILDREN WITH SYSTEMIC SCLERODERMIA AND AFFECTION OF ORGANS OF HEPATOBILIARY SYSTEM

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

A new method has been developed for the therapy of children with hepatobiliary pathology who have systemic sclerodermia. A combined use of physical factors of laserpuncture in vacuum-ultraphonophoresis with a mixture made it possible to considerably increase the therapeutic effect and to favour the stabilization process, preventing severe complications in the digestive organs and patients invalidity.

**Key words:** children, sclerodermia, organs of digestion, laserpuncture.

### Вступ

Системна склеродермія (ССД), яка посідає друге місце за частотою після системного червоного вовчака, характеризується розвитком вісцеральної патології, що значно ускладнює прогноз цього тяжкого захворювання [1–3]. Проте патологія органів травлення у дітей, хворих на системну склеродермію, вивчена недостатньо.

Більшість знайдених робіт стосується переважно дорослих. Лише в поодиноких випадках автори вказують на патологічні зміни органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей і підлітків, хворих на ССД [4–6].

Поширеність ССД серед дітей і тенденція до її зростання [7; 8], тяжкість захворювання, особливо при ураженні органів травлення, *prognosis pessima* відносно життя і працездатності навіть

при масивному медикаментозному лікуванні, що включає кортикостероїдні та нестероїдні протизапальні препарати зі своєю побічною дією, роблять актуальною та соціально значущою будь-яку спробу поповнити лікувальний арсенал цієї хвороби.

У реалізації такого завдання фізичні фактори стають методом вибору, оскільки одночасно впливають на різні функціональні системи організму, мобілізуючи адаптивні механізми. Досвід щодо використання лазеротерапії, акупунктури, електропунктури, лазеропунктури переконує в їх доцільності для нормалізації багатьох функціональних систем: гемодинаміки, імунітету, ШКТ. Саме ці функціональні системи підлягають корекції при ураженні ШКТ у хворих на ССД дітей. Аналіз даних літератури виявив невирішеність проблеми лікування дітей, хворих на ССД, при ураженні органів травлення, тому пошук нових ефективних лікувальних методів є актуальним.

**Мета** дослідження — підвищити ефективність відновлювального лікування дітей, хворих на системну склеродермію з супровідним ураженням органів гепатобіліарної системи (ГБС), шляхом застосування патогенетичного комплексу, який включав би лазеропунктуру.

#### Матеріали та методи дослідження

Для виконання поставлених завдань було обстежено 36 дітей, хворих на ССД, віком від 2 до 15 років. Більшість хворих — діти старшого шкільного віку. Термін захворювання на початку дослідження становив від 2 міс до 12 років.

Із 36 хворих на ССД хронічний перебіг мали 32 (88,98 %) дитини, підгострий — 4. Мінімальна активність установлена у 34 дітей, помірна — у 2. У більшості дітей (32 — 88,98 %) виявлена друга стадія хвороби — генералізація, при якій спостерігаються вісцеральні та периферичні прояви з системним полісиндромним ураженням. У решти хворих виявили першу стадію хвороби, яка характеризувалася ураженням шкіри, суглобів (артрит, артралгія), судин (синдром Рейно). Ураження шкіри в усіх хворих проявлялось у вигляді набряку, сухості, гіперкератозу, бурого забарвлення, яке чергувалось із депігментацією. У 11 (30 %) хворих шкіра тулуба та кінцівок була дифузно затверділою, місцями спаяною з підлеглими тканинами. У багатьох хворих на різних ділянках тіла осередки перебували на різних стадіях розвитку.

При хронічному перебігу ССД переважали фіброзно-склеротичні зміни, при підгострому — набряково-індуративні. Найчастіше була уражена шкіра кінцівок, рідше — тулуба, ще рідше — обличчя. У 1/4 пацієнтів ССД була нетиповою у вигляді осередків гіперпігментації та інших стадій ураження шкіри.

Відповідно до мети та завдання роботи поряд із поглибленим клінічним обстеженням і тради-

ційними лабораторними дослідженнями проводилося вивчення стану органів гепатобіліарної системи за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Проводили УЗД органів ГБС із вивченням структурних особливостей паренхіми печінки, стану жовчного міхура та жовчних проток за допомогою апарату Aloka-280 (Японія).

Дослідження були проведені на відносно невеликій кількості хворих, що пов'язано з незначною зустрічальністю у дитячому віці системної склеродермії, поширеність якої становить від 0,8 до 4,4 на 100 000 дитячого населення. У зв'язку з цим отримані дані наведено в описовому вигляді. Дана проблема потребує подальшого вивчення.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У дітей, хворих на ССД, до початку лікування діагностовано зміни органів ГБС у 72,28 % випадків у вигляді хронічного холециститу (16,8 %), хронічного холангіту (5,56 %), хронічного холецистохолангіту (38,92 %), дискінезій жовчовивідної системи (38,92 %) із переважанням хвороб запального характеру (61,3 %). Аналізуючи характер дискінезій жовчного міхура та жовчних шляхів, виявлено, що гіпотонічний тип зустрічався у 6 разів частіше (33,36 %), ніж гіпертонічний тип дискінезії (5,56 %).

Залежно від виду лікування, яке проводили на фоні лікувального режиму, дієтотерапії, лікувальної фізкультури, масажу шкірних проявів склеродермічного процесу зі втиранням обліпихової олії, хворі були поділені на групи.

Група I (13 дітей із ССД) — головним фактором у цьому 1-му комплексі був вакуумний ультрафонофорез суміші ліків (пелоїдин, теонікол, димексид) [9]. Процедуру виконували залежно від локалізації процесу на шкірі паравертебрально або на ділянку проекції надниркових залоз при величині вакууму 20–40 кПа (150–300 мм рт. ст.) ультразвуком в імпульсному режимі  $(0,05-0,6) \cdot 10^{-4}$  Вт/м<sup>2</sup>, тривалістю імпульсу 4–10 мс упродовж 3–4 хв на кожну зону. На курс необхідно 12–16 процедур. Щоразу через 40 хв після вакуум-ультрафонофорезу лікувальної суміші призначали масаж осередків шкіри з втиранням обліпихової олії впродовж 20–30 хв.

Група II (10 дітей із ССД) отримувала 2-й лікувальний комплекс у вигляді курсу лазеропунктури. При цьому опромінюванню низькоінтенсивним гелій-неоновим лазерним випромінюванням (апарат МЛТУ-2К) піддавали відповідні рефлексогенні зони та точки акупунктури.

Вибір точок здійснювався за меридіонально-сегментарним принципом. Крім точок меридіанів, у зоні яких знаходились ураження ССД, опромінювали точки, які стимулюють периферичну нервову систему, модулюють діяльність шлунково-кишкового тракту, тонізують або заспокоюють. Використовували групові «локопунк-

ти» і точки «чудових судин», у проекції яких знаходилися патологічні зміни. Одночасно опромінювали сегментарні точки. В акупунктурних рецептах найчастіше використовували такі біологічно активні точки: E36, G14, RP4, F3, VB24, F14, V19, R3, VC4, VC3.

Група III (13 дітей із ССД) отримувала 3-й лікувальний комплекс, де провідним лікувальним фактором у комплексному лікуванні була лазеропунктура у поєднанні з вакуум-ультрафонофорезом лікувальної суміші (як описано для першої групи хворих). Лазеропунктуру хворим цієї групи проводили від 10 до 14 днів із попереднім призначенням вакуум-ультрафонофорезу лікувальної суміші впродовж 3 днів і подальшим чергуванням даних процедур через день.

Перша група дітей, хворих на ССД, із вираженими болями в правому підребер'ї, відчула полегшення після проведеного курсу лікування. У половини хворих після лікування зникли диспептичні розлади. У 2 із 5 хворих нормалізувався апетит, у 1 припинилося блювання. Усі хворі після лікування набули маси. Але лікування не вплинуло на печію та запори. Інтоксикаційний синдром, що проявлявся головним болем у 6 хворих, підвищеною втомлюваністю у 4, загальною слабкістю — у 2, після лікування став менш вираженим. Добре піддався лікуванню больовий синдром. Лише в одній дитині з 4 після курсу терапії зберігалися позитивні міхурові симптоми Кера, Ортнера, Мерфі.

Після проведеного лікування I групи пацієнтів УЗД-ознаки ураження ГБС (зміни стінок жовчного міхура) ліквідувались у половини хворих. Однак у частини пацієнтів залишалися більш виражені зміни стінок жовчного міхура: потовщення, пухкість, набряклість. Пристінкове збільшення ехогенності жовчного міхура, яке було до лікування у деяких хворих, після закінчення курсу не виявлялося. Лікування сприяло зменшенню застою й атонії жовчного міхура у 2 хворих. Менш ніж у половини дітей зареєстрована позитивна динаміка змін жовчних шляхів: зникло їх розширення, ущільнення. Збільшена ехогенність печінки після лікування залишалася в окремих випадках.

До II групи входило 10 хворих на ССД, у яких після курсу лазерорефлексотерапії ліквідувався больовий синдром, за винятком однієї дитини. Диспептичні явища були більш резистентними і зберігалися впродовж усього лікування. Під впливом лазерорефлексотерапії у хворих зникли запори, з'явилася тенденція до набування маси тіла. У половини лікованих зникли скарги на головний біль, втомлюваність, загальну слабкість. Ураження ГБС у хворих на ССД II групи, що були виявлені методом УЗД, після лазеропунктури діагностувались удвічі рідше. Запальні зміни жовчного міхура (потовщення, пухкість, неоднорідність стінок) після застосування лазеропун-

ктури зникли у половини хворих. Відмічено також позитивну динаміку відносно підвищеної ехогенності печінки та пристінкових відділів жовчного міхура. Явища холестазу також зменшувалися. Застійний і атонічний жовчний міхур після лікування залишався без змін лише у деяких хворих. У більшості пацієнтів стінки жовчних проток залишалися ущільненими.

Основна (III) група включала 13 хворих на ССД. Скарги на болі в правому підребер'ї після лікування зникали в усіх хворих на ССД. Ліквідувалася також більшість диспептичних розладів, за винятком запорів. У 3 пацієнтів намітилася тенденція до набування маси тіла. Добре піддавався лікуванню інтоксикаційний синдром: припинилися головні болі, слабкість. У хворих, які відчували біль при пальпації правого підребер'я, після закінчення лікування він зник. Ультразвукове дослідження показало високу ефективність проведеного курсу у більшості (80 %) хворих: зникли пухкість, неоднорідність, стовщення стінок жовчного міхура, пристінкове підвищення ехогенності, ознаки застою. Не менш ефективним було лікування лазеропунктурою холангіту: в усіх хворих ліквідовано розширення жовчних шляхів, ущільнення їх стінок. Нормалізувалася також ехогенність печінки, яка була підвищеною до лікування у 3 хворих.

Аналіз проведених досліджень показав, що регрес патологічних змін органів ГБС у хворих на ССД дітей більш виражений у III групі хворих, які отримували 3-й лікувальний комплекс у вигляді лазеропунктури у поєднанні з вакуум-ультрафонофорезом лікувальної суміші.

### Висновки

Клініко-інструментальний контроль ефективності лікування хворих на ССД показав, що 1-й лікувальний комплекс із вакуум-ультрафонофорезом лікувальної суміші дає позитивні результати у половини хворих. Застосування лазеропунктури (2-й лікувальний комплекс) зменшує вираженість функціональних порушень органів ГБС також у половини хворих на ССД, що характеризується швидкою ліквідацією больового синдрому, зникненням або зменшенням диспептичних явищ, покращанням морфологічних змін і функціонального стану органів ГБС.

Комплексне застосування лазеропунктури у поєднанні з вакуум-ультрафонофорезом лікувальної суміші (3-й лікувальний комплекс) дозволило потенціювати позитивний терапевтичний ефект роздільного застосування фізичних факторів, скоріше досягти зменшення проявів клінічних симптомів захворювання, усунення морфофункціональних порушень органів ГБС у більшості (80 %) хворих на ССД.

Розроблений метод дозволив значною мірою збільшити позитивний лікувальний ефект, що сприяє стабілізації процесу, профілактиці тяжких

ускладненнь із боку органів травлення й інвалідації дітей, хворих на системну склеродермію, а також сприяє досягненню вираженого терапевтичного ефекту при лікуванні цієї хвороби зі значним зниженням медикаментозного навантаження на дитячий організм.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Волков А. В., Старовойтова М. Н., Гусева Н. Г. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни // Тер. архив. — 2004. — Т. 76, № 5. — С. 7-11.
2. Клиническое значение определения антител к коллагенам при ювенильной склеродермии / Г. В. Тугаринова, Н. С. Подчерняева, Е. П. Гитель, М. К. Осмина // Клини. лаб. диагностика. — 2005. — № 9. — С. 16-17.
3. Systemic sclerosis in children: a national retrospective surgery in Japan / I. Fujita, N. Yamamori, K. Niyoshi et al. // Acta Paediatrica Japonica. — 1997. — Vol. 39, N 2. — P. 263-267.
4. Богмат Л. Ф., Яковлева Г. М. Ендоскопічні та морфологічні аспекти захворювань верхніх відділів травного

тракту у підлітків із системною дисплазією сполучної тканини // ПАГ. — 2005. — № 2. — С. 44-48.

5. Ехографічна характеристика гепатобіліарної системи у дітей з дифузними хронічними захворюваннями сполучної тканини / Б. А. Тарасюк, С. О. Бабко, О. П. Клименко та ін. // Перинатологія та педіатрія. — 2004. — № 4. — С. 71-72.

6. Intestinal pseudo-obstruction as an initial presentation of systemic sclerosis in two children / O. Ortiz-Alvarez, D. Cabral, J. S. Prendiville et al. // British J. of Rheumatology. — 1997. — Vol. 36, N 2. — P. 280-284.

7. Концепция управления механизмами экологической дезадаптации у детей / Е. Д. Дука, В. И. Чергинец и др. // Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі : Матер. конгресу педіатрів України (Київ, 7-9 жовтня, 2003). — К., 2003. — С. 272-273.

8. Лыскина Г. А. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани у детей // Педиатрия. — 2004. — № 2. — С. 46-52.

9. А. с. 1648467 СССР, МКИ 5A61H23/60. Способ лечения больных с системной формой склеродермии / Г. С. Попик, И. П. Шмакова, Е. Б. Волошина, Т. В. Колесникова. — № 4412765/14; Заявл. 14.04.88; Опубл. 15.05.91., Бюл. № 18. — 3 с.

УДК 614.876:616-066

С. В. Калинин, Н. Р. Баязитов

## ТЕЛЕМЕДИЦИНА КАК ПРИОРИТЕТНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 614.876:616-066

С. В. Калинин, М. Р. Баязитов

## ТЕЛЕМЕДИЦИНА ЯК ПРИОРИТЕТНИЙ ІНСТРУМЕНТ ІНФОРМАЦІЙНО-МЕТОДИЧНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ РОБОТИ МЕДИЧНОГО ЗАКЛАДУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Проведено аналіз понять «телемедицина», а також «телемедичні технології», які сьогодні застосовуються. Автори наводять власні результати участі в телемедичних мостах і проведенні телемедичного консультування. Обговорюються варіанти різних конфігурацій телемедичного обладнання, яке можна використовувати в лікувально-профілактичних закладах України.

**Ключові слова:** телемедицина, телепатологія, телевідеоконференції, конфігурації телемедичного обладнання, телемедична мережа.

UDC 614.876:616-066

S. V. Kalinchuk, M. R. Bayazitov

## TELEMEDICINE AS A PRIORITY INSTRUMENT OF INFORMATIONAL-METHODICAL BASIS FOR MEDICAL HOSPITALS WORK

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The analysis of contemporary notions on “telemedicine” and “telemedical technologies” was made. The author delivered his own results of participation in telemedical bridgies and telemedical consultations. Different versions of telemedical devices configurations, which might be explored in Ukrainian hospitals have been also considered.

**Key words:** telemedicine, telepathology, televideoconferences, configurations of telemedical devices, telemedical network.

Телемедицина, по определению ВОЗ, — метод предоставления услуг по медицинскому обслуживанию там, где расстояние является критическим фактором. Причем предоставление услуг

осуществляется представителями всех медицинских специальностей с использованием информационно-коммуникационных технологий после получения информации, необходимой для диа-

гностики, лечения и профилактики заболевания.

Следует подчеркнуть, что к характерным отличительным особенностям телемедицины следует отнести:

1) использование специализированной аппаратуры, с помощью которой осуществляется сбор, преобразование и передача медицинской информации;

2) наличие сети телекоммуникаций, обеспечивающей связь между поставщиками и потребителями медицинской информации;

3) применение программного обеспечения, связывающего в единый функциональный комплекс все элементы системы;

4) наличие штата специалистов (медиков, программистов, электронщиков, связистов), обеспечивающих профессиональную и техническую поддержку комплекса, его эффективное применение при решении медицинских прикладных задач.

Существует достаточно большое число определений понятия «телемедицина», которые зачастую включают диаметрально противоположные элементы. Так, согласно мнению [3], телемедицина (*греч.* tele — дистанция, *лат.* meder — излечение) — это отрасль медицины, которая использует телекоммуникационные и электронные информационные технологии для обеспечения медицинской помощи на расстоянии.

Вместе с тем отмечается [6], что телемедицина — это не еще одна новая медицинская дисциплина, не метод, а способ дистанционного обмена данными в реальном (или условно реальном) времени, встраиваемый в практическое здравоохранение, образование и медицинскую науку, это высокоспециализированная помощь в любой точке, прямое управление в экстремальных ситуациях и дистанционное повышение квалификации. В более широком смысле телемедицина — это система дистанционного оказания медицинских услуг, обучения / повышения квалификации и создания интегрированных баз данных, формирующих единое проблемно-ориентированное и глобальное пространство медицинских данных [6].

Таким образом, телемедицина не является медицинской субдисциплиной (или субспециальностью), а представляет собой вспомогательное средство для всех терапевтических и хирургических специальностей. Это понятие включает все, начиная от телефонной системы и заканчивая высокоскоростными системами широкополосной передачи с использованием оптоволоконных линий, спутниковых каналов или сочетания технологий наземной и спутниковой коммуникаций [10].

В контексте приведенных определений созвучным выглядит определение телемедицины как использование телекоммуникаций для обеспечения медицинской информацией и предоставления медицинских услуг [8].

Указанное мнение совпадает с тем, что основными факторами, которые оказывают влияние на развитие телемедицины в Украине и в Одесском регионе в частности, сегодня являются прежде всего инженерно-технические возможности, то есть речь может идти о наличии и условиях эксплуатации современных систем связи, обеспечивающих надлежащее качество изображения и др. Поэтому, по крайней мере, на этапе внедрения телемедицины, ее нельзя относить к «медицинской отрасли». В то же время развитая система телемедицины, которая практически обеспечивает эффект улучшения качества жизни населения и вызывает снижение основных показателей заболеваемости и смертности, может рассматриваться как инструмент собственно медицинской отрасли народного хозяйства.

Рассматривая существующие определения понятия «телемедицина», можно отметить, что в некоторых из них, в том числе определении ВОЗ (см. выше), не упоминаются «телекоммуникационные и электронные информационные технологии» [4]. Действительно, нет необходимости указывать на использование телекоммуникационных или электронных информационных технологий, поскольку сегодня нет иных технологий для эффективного дистантного консультирования. По-видимому, акцент на применении телекоммуникационных и информационных технологий обусловлен необходимостью исключить такие технологии, как консультирование почтовым отправлением соответствующих данных и т. п. Интересно отметить, что исключение подобных «несовременных» технологий может быть осуществлено путем указания на необходимость включения такой характеристики телемедицинской консультации, как «быстрота» оказания медицинской помощи [1; 5]. В этом случае сроки предоставления телемедицинских услуг и, в частности, консультирования urgentных случаев однозначно предполагают применение телекоммуникаций и иных современных информационных технологических приемов [2; 7].

Следует также указать на еще одну неточность ряда определений, а именно, что чаще всего в режиме видеоконференции осуществляется консультация прежде всего медицинского работника, а не пациента (например, бессознательное состояние последнего вообще предполагает отсутствие всякого его консультирования). Поэтому процесс предоставления телемедицинских услуг прежде всего можно рассматривать как дистантное взаимодействие консультанта и консультируемой стороны.

С учетом указанных уточнений можно предложить определение понятия «телемедицина» как вида медицинских услуг, отличающегося максимальным сокращением сроков оказания удаленного консультирования.

## Технологии, применяемые в телемедицине

Современные методы оказания дистантных услуг и их особенности могут характеризовать особенности текущего этапа развития телемедицины [9; 11; 12].

Так, сегодня выявляются преимущества и широкое применение двух основных телемедицинских технологий. Первая носит название «хранение и передача данных», используется применительно к оцифрованным изображениям в дистантной диагностике [4; 5]. Оцифрованный снимок формируется в соответствующем оборудовании (цифровой камере), после чего передается дистантно — с целью осуществления несрочной диагностики или консультирования, затем, как правило, по истечении 24–48 ч, результат отсылается обратно. Данная технология применяется как внутригоспитально, так и на любые иные расстояния. Следует подчеркнуть, что пересылка рентгенограмм, компьютерных томограмм, как и ЯМР-снимков, представляет собой наиболее популярное приложение телемедицины в настоящее время. Во всем мире имеются сотни медицинских центров, клиник, а также отдельных специалистов, которые применяют данную технологию — «телерадиологию». Многие радиологи и рентгенологи во всем мире имеют программы для обработки и пересылки изображений и могут проводить консультации на дому вместо того, чтобы специально ради подобных консультаций оставаться в клинике.

Первым подобным Форумом, в котором приняли участие специалисты Украины, можно считать проведение 17 декабря 2004 г. Второй трансъевропейской трансляции в рамках трансъевропейской телемедицинской инициативы (ТЕТИ) сеансов связи с участием ученых-медиков Одесского региона при поддержке «Укртелекома» и лаборатории биомедицинской информации (LBMI) Дельфтского технического университета (Голландия, проф. М. Адеинка) (<http://teti.lbmi.org>). Обсуждение проблем телемедицины и результатов трансъевропейской трансляции осуществлялось 17–18 декабря в ходе работы конференции в Кракове «Международный симпозиум объединенной Европы» (<http://www.proaccess.org/conference3/program.html>).

В ходе трансъевропейских трансляций были осуществлены трехсторонние сеансы телехирургической помощи и обсуждения проблемы хирургического лечения карциномы нижних отделов толстой кишки с участием хирургов Голландии, Польши, Чехии, Испании и Украины. При этом пациент, история болезни которого была вынесена на общее обсуждение, был оперирован в госпитале Сан-Антонио (Ньювейген, Голландия). Кроме того, в ходе телемоста осуществлялась демонстрация изображений некоторых заболеваний кожи (Каунасский медицинский уни-

верситет), а также поражений глазного дна (глазная клиника г. Роттердама, Голландия). Комментарии по поводу качества изображений были получены от членов Телемедицинских ассоциаций США (университет г. Питтсбурга) и Японии.

Проведенная телемедицинская трансляция послужила толчком к последующему активному развитию проблем телемедицины в Одесском регионе. Один из этапов развития этого направления стало участие в работе Экономической миссии Голландии, возглавляемой Министром экономики Голландии ее превосходительством г-жой Карен Ван Хиннеп в мае 2005 г.

Второй Форум по телемедицине Пиренейского полуострова состоялся 6–8 октября 2005 г., на него были официально приглашены Украина (Одесский медицинский университет, Одесская областная клиническая больница), США (Питтсбургский университет, проф. Юако Яги) и Голландия (проф. М. Адеинка). Этот же форум имел статус Первого Европейского симпозиума по телерадиологии и был организован под председательством профессора Джозе А. Вейга-Пиреса (Португалия). Важной особенностью проведенного форума явился тот момент, что впервые были продемонстрированы «брокерские» возможности системы телемедицинского консультирования в Европе, когда быстро было получено мнение ведущих специалистов Европы по интересующим деталям передаваемых изображений. Кроме того, примечательным в историческом плане является тот момент, что впервые учеными Украины были переданы ультразвуковые изображения пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей, которые размещены в Европейском банке телерадиологии.

Весьма распространенной модификацией данной технологии является телепатология [4; 6]. Данный термин подразумевает пересылку изображений, отдельных слайдов с целью консультирования их особенностей. Также до недавнего времени изображения кожи были предметом пересылки, обработки и консультирования, хотя следует отметить, что в последнее время дерматологи все чаще прибегают к интерактивным формам консультирования.

Другой весьма распространенной технологией, применяемой в телемедицине, является технология двустороннего интерактивного телевидения (ИАТВ) [6]. С одной стороны, чаще всего, — пациент и провайдер соответствующих услуг, с другой — консультант-специалист соответствующего профиля. При этом используется программное обеспечение, применяемое при поддержке видеоконференций в реальном режиме времени.

Следует отметить, что данная технология отличается возрастающей сложностью — комплексным характером решений, а также существенным ростом цен на программные продукты [7]. Также



предложено большое число конфигураций интерактивного консультирования, но наиболее широко используемой является консультирование городскими медицинскими работниками пациентов сельских / удаленных районов. Практика показала, что за подобным консультированием охотно обращаются жители удаленных районов, а в проведении консультации задействованы разнообразные специалисты: психиатры, терапевты, реабилитологи, кардиологи, педиатры, акушеры-гинекологи, неврологи и др. При этом выбор специальностей связан зачастую с возможностью применения соответствующего оборудования телемедицинских терминалов.

### Системы видеоконференцсвязи

Учитывая мировой опыт проведения медицинских видеоконференций и число декларируемых телемедицинских проектов, российские специалисты считают, что уже в течение ближайших 2–3 лет будут получены реальные практические результаты для здравоохранения России, в первую очередь — в области проведения регулярных медицинских видеоконференций между регионами России и ведущими медицинскими центрами Москвы [6]. Более того, предварительная оценка нынешней ситуации показывает, что в ближайшие 2–3 года российские клиники, как и многие другие учреждения, ждет бум в области видеоконференций, обусловленный ростом недорогих современных средств телекоммуникаций.

Опыт проведения видеоконференций специалистов-кардиохирургов Москвы показывает, что эффективным является проведение анализа практически всего спектра медицинской информации: фрагментов историй болезни (текстовые файлы), статических изображений (рентгенограммы, эхокардиограммы, записи ЭКГ) и рисунков (схемы пороков и операций), видеоматериалы (фрагменты операций, особенности инструментальных решений и т. п.) [4; 6]. Предварительные данные для консультантов пересылались по электронной почте (либо в конце предыдущего сеанса видеоконференцсвязи), для фрагментов историй болезни — ASCII-файлы, для изображений — файлы в формате PCX. В процессе видеоконференцсвязи (во избежание ошибок) обсуждалась вся имеющаяся информация о больном. Необходимые видеоматериалы (эхокардиограммы, ангиокардиограммы, фрагменты операции) демонстрировались на скорости 3 кадра в секунду (с понижением скорости). Запоминались все полученные в ходе видеоконференции материалы о больном, а также отдельные фрагменты обсуждений и совместно подготовленные заключения и поясняющие рисунки и схемы. Результаты проведенной консультации (диагноз, рекомендации консультанта и намеченные мероприятия) отражались в специальном бланке с подписью консультанта в журнале видеоконфе-

ренций. По результатам консультаций 11 больных приглашены на операцию, 4 — на углубленное обследование, остальным (20 пациентов) уточнены тактика лечения и диагнозы заболеваний.

Для обеспечения видеоконференцсвязи использовались настольные системы видеоконференций (Intel Business Video Conferencing, Intel Proshare System 200, PictureTel PCS Live 100, установленные на персональных ЭВМ DELL OptiPlex P166MMX), обеспечившие эффективную передачу и анализ всего спектра медицинской информации.

В качестве оборудования для телемедицины перспективно использование комплексов компьютерного цифрового видео. Компьютерная система для телемедицины DiViSy создана российской фирмой «Цифровые видеосистемы» при участии германских специалистов Carl Zeiss. Система строится на базе ПК Pentium с ОЗУ 16 МБ, жестким диском 1,2 Гб. Он снабжен видео и звуковой картами, имеет микроскоп Axioscop и камеры VideoCAM. Для ввода рентгеновских снимков используется сканер. В системе имеется 4 выходных канала связи, обеспечивающих передачу цифрового изображения пациента или врача, цифрового звука, управляющих сигналов для микроскопа. В реальном масштабе времени в системе обеспечивается скорость информации от 9600 бит/с и выше. В системах видеоконференцсвязи используются также IBM-совместимые ПК, ПК Silicon Graphics (OCTANE, O2, Indigo, ONYX, Indy), системы PictureTel, имеющие различные уровни программного продукта, обеспечивающего передачу качественного изображения на скоростях от 64 до 2048 Кбит/с. Аналогичные PictureTel, но несколько более дорогие системы выпускает компания NTL.

Таким образом, стандартный набор наиболее часто применяемого телекоммуникационного оборудования для проведения полноценных медицинских видеоконференций, как правило, включает:

1. Канал ISDN, предоставленный официальным провайдером ISDN-услуг (не ниже 128 Кбит/с) и обеспечивающий устойчивую связь с медицинскими центрами.

2. Компьютер класса PENTIUM 166MMX, 32 Mb RAM, 1.6 Gb HDD и выше, монитор 15", устройство бесперебойного питания на 1000 VA.

3. Оборудование для настольных видеоконференций, соответствующее стандартам H.323; H.320 и T.120 (как правило, фирм Intel и PictureTel).

4. Оборудование и программы ввода, обработки и хранения изображений, кривых ЭКГ и др. (сканер, плата ввода видеосигнала в ЭВМ, программа обработки и хранения изображений; программа ведения базы данных с записями о пациентах — автоматизированная история болезни).

5. Видеоманитофон (S-VHS) со стоп-кадром и возможностью снижения скорости воспроизведения до 3–5 кадров в секунду.

Однако специалисты отмечают, что даже лучшие настольные системы видеоконференций позволяют при полноэкранном видео качественно передавать сигнал лишь на скорости 7–10 кадров в секунду. При этом примерная стоимость полного комплекта оборудования (без стоимости канала связи) для проведения медицинских видеоконференций составляет от 10 до 50 тыс. дол. США в зависимости от типа ЭВМ, оборудования для настольных видеоконференций и средств подготовки и хранения данных [4; 6; 11; 12].

Подобная оценка не совпадает с результатами, полученными нами в ходе развития телемедицинских консультаций в Одесском регионе, которые основаны на приоритетном развитии телемедицинских проектов в виде «телемедицинской сети» с формированием ее «медицинских терминалов», а не на концепции «телемедицинского центра» с избытком дорогостоящей аппаратуры и низким качеством передаваемых изображений.

Таким образом, полученный опыт участия в трансъевропейских телемедицинских мостах, а также в телемостах с научными центрами США показывает возможность практического задействования потенциала зарубежных специалистов для решения научно-практических задач различных отраслей народного хозяйства Украины.

### Выводы

1. Современный этап внедрения телемедицинских технологий отличается мультицентричностью и апробацией различных адаптированных к целям телемедицины конфигураций оборудования.

2. Учитывая приоритетное значение развития телекоммуникационных систем при решении вопросов информатизации различных сфер общества, представляется целесообразным рекомендовать развитие телемедицинских систем в виде концепции «телемедицинской сети», а не концепции «телемедицинского центра».

3. Последующий этап развития «телемедицинской сети» будет осуществляться за счет наращивания диагностических телеметрических и консультативных возможностей терминалов этой сети в направлении достижения стандартов «телемедицинского центра».

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Медицинская техника: Учеб. для мед. вузов* / У. А. Байзаков, Н. Р. Баязитов, Л. С. Годлевский и др. — Алматы: Билим, 2005. — 405 с.

2. *Перспективы внедрения телемедицинских технологий для лиц пожилого возраста в Одесском регионе* / Л. С. Годлевский, В. В. Дец, К. И. Степаненко и др. // *Біофізичні*

*стандарти та інформаційні технології в медицині.* — Одеса, 2004. — С. 48-52.

3. *Владимирский А. В.* Клиническое телеконсультирование: Руководство для врачей. — Севастополь: Вебер, 2003. — 125 с.

4. *Дюк В., Эмануэль В.* Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. — СПб.: Питер, 2003. — 528 с.

5. *Казаков В. Н., Климовицкий В. Г., Владимирский А. В.* Телемедицина. — Донецк: ООО «Норд», 2002. — 100 с.

6. *Кобринский Б. А.* Телемедицина в системе практического здравоохранения. — М.: МЦФЭР, 2002. — 176 с.

7. *Майоров О. Ю., Белов Л. Б., Неженский С. А.* Информационные системы здравоохранения (госпитальные информационные системы) — дань моде или необходимость? // *Клин. информатика и телемедицина.* — 2004. — № 1. — С. 1-13.

8. *Interactive telemedical applications in OP 2000 via satellite* / G. Grasczew, T. A. Roelofs, S. Rakowsky, P. M. Schlag // *Biomed. Tech.* — 2002. — Vol. 47, Suppl 1. — P. 330-333.

9. *Telemedicine of the heart: real-time telescreening of echocardiography using satellite telecommunication* / T. Miyashita, M. Takizawa, K. Nakai et al. // *Circ. J.* — 2003. — Vol. 67, N 6. — P. 562-564.

10. *Survey and analysis of satellite-based telemedicine projects involving Japan and developing nations: investigation of transmission rates, channel numbers, and node numbers* / I. Nakajima, M. Natori, M. Takizawa, S. Kaihara // *Medinfo.* — 2001. — Vol. 10. — P. 844-848.

11. *Mobile hospital-real time mobile telehealthcare system with ultrasound and CT van using high-speed satellite communication* / M. Takizawa, T. Miyashita, S. Murase et al. // *Igaku Butsuri.* — 2003. — Vol. 23, N 1. — P. 51-58.

12. *Remote evaluation of acute ischemic stroke: reliability of National Institutes of Health Stroke Scale via telestroke* / S. Wang, S. B. Lee, C. Pardue et al. // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34, N 10. — P. 188-191.

УДК 616.3:502.55:620.26

Н. В. Нескоромная

## ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА ГЕНЕРАЛИЗОВАННУЮ ПЕНИЦИЛЛИН- ВЫЗВАННУЮ ЭПИЛЕПТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 616.3:502.55:620.26

Н. В. Нескоромная

### ВПЛИВ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ІНФРАЧЕРВОНОГО ДІАПАЗОНУ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНУ ПЕНІЦИЛІН-ВІКЛИКАНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

Вплив інфрачервоного лазерного випромінювання (довжина хвилі 0,89 мкм, потужність 5 мВт, тривалість впливу 10,0 хв) на головний мозок щурів-самців лінії Вістар в умовах хронічного експерименту запобігав розвитку іктальних епілептиформних розрядів і генералізованих судом, індукованих системним застосуванням розчину пеніциліну (300 000 МО/кг, в/очер). Збільшення експозиції лазерного опромінення до 30,0 хв супроводжувалося збільшенням тривалості іктальних розрядів.

**Ключові слова:** лазерне випромінювання низької інтенсивності інфрачервоного діапазону, головний мозок, генералізована судомна активність, бензилпеніцилін.

UDC 616.3:502.55:620.26

N. V. Neskornomna

### THE INFLUENCE OF LAZER IRRADIATION OF INFRARED BANDWIDTH OF LOW INTENSITY UPON GENERALIZED PENICILLIN- INDUCED EPILEPTIC ACTIVITY

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The influence with infrared lazer irradiation (wavelength — 0.89 mcm, power — 5.0 mVt, exposition — 10.0 min) upon the brain of male Waistar rats prevented the development of ictal epileptiform discharges and generalized seizures induced via i.p. benzilpenicillin sodium salt administration (300 000 IU/kg). The increase of duration of lazer irradiation exposition up to 30.0 min caused the increase of the length of ictal discharges.

**Key words:** lazer irradiation of low intensity of infrared bandwidth, brain, generalized seizure activity, benzilpenicillin.

Применение низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона (НИЛИИД) у киндлинговых животных сопровождается подавлением пейсмекера альфа-активности, а также возрастанием активности дельта-диапазона в гиппокампе [4]. Поскольку высокая активность таламокортикальной синхронизирующей системы обеспечивает генерализацию эпилептиформной активности в структурах мозга [3], а формирование дельта-активности наблюдается в период прекращения иктальных разрядов [2; 5], можно полагать, что воздействие НИЛИИД может подавлять генерализованные формы эпилептогенеза.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение эффектов НИЛИИД на модели генерализованной судорожной активности, индуцируемой у крыс путем внутрибрюшинного применения натриевой соли бензилпенициллина.

#### Материалы и методы исследования

Исследования проведены в условиях хронического эксперимента на крысах-самцах линии Вистар, которым в условиях нембуталового наркоза (50,0 мг/кг, в/бр) осуществляли трепанацию

черепа, имплантацию регистрирующих электродов в лобные отделы коры головного мозга, а также вентральный гиппокамп (AP = -4,3; L = 4,5; H = 8,0) [8]. Края операционных ран инъецировались 0,5%-м раствором новокаина. Электроды крепили к поверхности черепа с помощью быстротвердеющей пасты «Норакрил».

Животных использовали в эксперименте через 10–14 дней с момента оперативного вмешательства. Эпилептическую активность моделировали путем в/бр применения раствора натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг) [7].

Электрическую активность регистрировали монополярно, для чего индифферентный электрод крепили в носовых костях черепа. Запись ЭЖОГ проводили на компьютерном электроэнцефалографе («DX-технология», Харьков). Для характеристики эпилептиформной активности исследовали динамику частоты и продолжительности иктальных разрядов, а также общую продолжительность их существования [5].

В качестве источника НИЛИИД применяли аппарат «Лазурь». При этом использовались следующие параметры воздействия: длина волны — 0,89 мкм, мощность — до 5 мВт. В группе контро-

ля проводили те же процедуры без включения лазерного излучателя. Облучение животных осуществляли в условиях их временной фиксации в пластмассовых футлярах за 5,0 мин до инъекции эпилептогена.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением принятых в медико-биологических исследованиях критериев.

### Результаты исследований и их обсуждение

Системное введение раствора пенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр) крысам, которых иммобилизовали в пластмассовых футлярах на 10,0 мин без воздействия НИЛИИД, сопровождалось развитием первых судорожных подергиваний мышц конечностей через 2,5–8,0 мин с момента применения эпилептогена. В течение последующих 15–30 мин непрерывного наблюдения у крыс регистрировалось усиление выраженности судорожных реакций, в клонические сокращения вовлекались мышцы туловища, и у 5 из 12 экспериментальных животных наблюдалось развитие генерализованных тонико-клонических приступов с падением крыс на бок и развитием постприступной депрессии. При этом латентный период развития генерализованных судорожных приступов составил ( $23,7 \pm 5,7$ ) мин. У одного животного отмечались повторные генерализованные судорожные приступы, спровоцировавшие его гибель. Средняя тяжесть судорожных проявлений составила ( $2,5 \pm 0,2$ ) балла.

У большинства крыс в течение генерализованной ЭпА в коре головного мозга и гиппокампе регистрировались спайковые потенциалы амплитудой от 500 мкВ до 2,0 мВ, генерировавшиеся с частотой от 20 до 60 в минуту (рис. 1, а). При этом у 7 из 12 животных отмечалось формирование иктальных разрядов продолжительностью от 5,5 до 37,0 с, которые сопровождались поведенческими тонико-клоническими приступами (5 крыс) или характерными приступообразными клонусами передних конечностей (2 животных).

Аналогичное применение раствора пенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр), которое осуществляли у крыс на фоне предварительного облучения головного мозга с помощью НИЛИИД (10,0 мин), сопровождалось развитием первых судорожных реакций у крыс через 4,0–12,5 мин с момента применения эпилептогена. При этом среднее значение латентного периода пенициллин-провоцированной ЭпА было на 62,3 % большим в сравнении с контролем ( $P < 0,05$ ) (рис. 1, в). В течение последующего наблюдения отмечалось некоторое усиление поведенческих судорожных проявлений, которые у 5 из 10 крыс охватывали мышцы туловища и у одного животного выражались в приступообразных клонических сокращениях мышц передних конечностей. При этом тяжесть судорог составила ( $1,70 \pm 0,21$ ) балла, что было на 32,0 % меньше соответствующего показателя в группе контроля ( $P < 0,05$ ) (рис. 1, б).

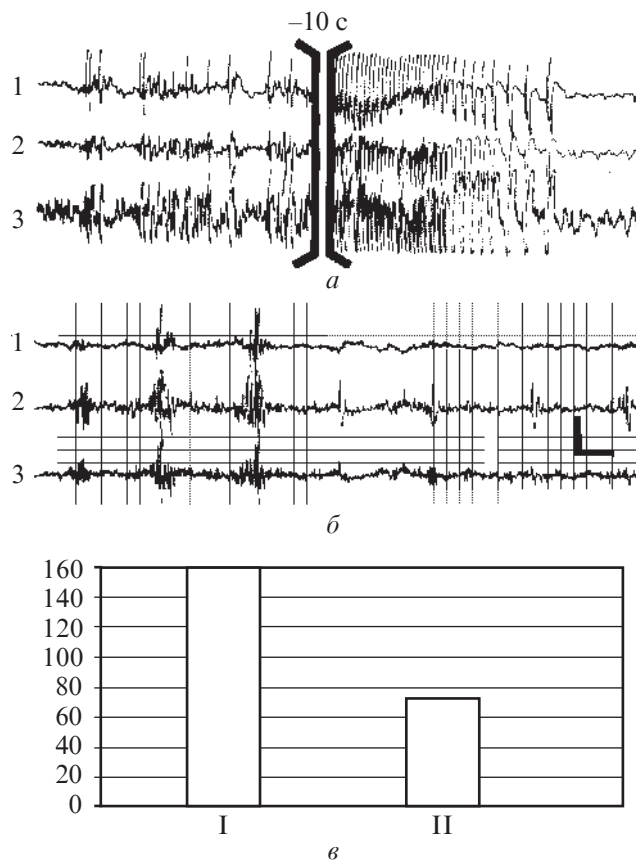


Рисунок. Влияние НИЛИИД на проявления пенициллин-индуцированной генерализованной ЭпА у крыс:

а — животное группы контроля, 27,5 мин с момента в/бр применения натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг);

б — 30,0 мин с момента применения натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг) и 45 мин с момента воздействия НИЛИИД (1-лобная кора левого полушария; 2-вентральный гиппокамп; 3-лобная кора правого полушария; отметка времени — 1 с, калибровка — 500 мкВ);

в — латентный период и тяжесть судорог, вызванных раствором бензилпенициллина натрия; по оси абсцисс: I — латентный период первых судорожных реакций и II — тяжесть судорог; по оси ординат: исследуемые показатели в процентах по отношению к таковым в группе контроля, принятым за 100 %; # —  $P < 0,05$  в сравнении с группой контроля

Исследование ЭЭГ показало, что у крыс в структурах мозга регистрировались спайковые потенциалы амплитудой от 0,5 до 2,0 мВ, имевшие частоту генерирования от 15 до 40 в минуту (рис. 1, б). Причем у 5 из 10 крыс спайковые разряды были наиболее выраженными в образованиях вентрального гиппокампа (рис. 1, б, зона 2).

Задачей отдельных серий экспериментальных наблюдений было определение эффектов НИЛИИД при экспозиции в 2,5 мин и 30,0 мин на проявления генерализованной судорожной активности, вызванной системным применением раствора натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр).

В условиях кратковременной экспозиции НИЛИИД (2,5 мин) введение эпилептогена сопровождалось формированием первых судорожных проявлений, латентный период появления которых составил от 2,0 до 8,5 мин, что не отличалось от аналогичного показателя в группе контроля — (4,8±0,9) мин (P>0,05). В течение последующих 10,0–17,5 мин наблюдения отмечалось усиление выраженности судорожных проявлений: у 5 из 7 экспериментальных животных наблюдалось развитие генерализованных клонико-тонических судорожных реакций с падением животных на бок, постприступной депрессией и вегетативными расстройствами. В экспериментальной группе животных тяжесть судорог составила (3,2±0,4) балла, что было на 14,4 % выше, чем в группе с введением одного эпилептогена (P>0,05). Исследование ЭЭГ-характеристик показало, что в течение приступов в структурах мозга у 5 из 7 крыс регистрировались характерные иктальные разряды. Длительность иктальных потенциалов составляла от 7,5 до 35,5 с и не отличалась от таковой в группе контроля (введение эпилептогена в дозе 300 000 МЕ/кг, в/бр крысам с 2,5-минутной фиксацией и без воздействия НИЛИИД) (P>0,05).

В отдельной серии экспериментальных наблюдений изучали эффекты экспозиции НИЛИИД продолжительностью 30,0 мин на иктальную эпилептическую активность. При этом в соответствующей группе контроля исследовали параметры эпилептического синдрома, индуцируемого системным введением натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр) у животных, которые были иммобилизованы в пластмассовых футлярах на протяжении 30 мин, но которым не осуществляли воздействие НИЛИИД.

Применение натриевой соли бензилпенициллина крысам группы контроля сопровождалось развитием первых судорожных подергиваний мышц конечностей через 2,0–6,5 мин с момента применения эпилептогена. В течение последующих 12–25 мин непрерывного наблюдения у крыс регистрировалось усиление выраженности судорожных реакций, в клонические сокращения вовлекались мышцы туловища и у 6 из 8 экспериментальных животных наблюдалось развитие генерализованных тонико-клонических приступов с падением крыс на бок и развитием постприступной депрессии. При этом латентный период развития генерализованных судорожных приступов составил (19,6±3,8) мин. Средняя тяжесть судорог при этом составила (3,5±0,3) балла.

У 7 из 8 животных в структурах головного мозга отмечалось формирование иктальных разрядов продолжительностью от 10,5 до 55,0 с, которые сопровождались поведенческими тонико-клоническими приступами у большинства крыс (6 из 7).

В условиях применения НИЛИИД при длительности экспозиции 30,0 мин с применением

раствора натриевой соли бензилпенициллина (300 000 МЕ/кг, в/бр) генерализованные судорожные реакции регистрировались у всех экспериментальных животных (7 крыс), а латентный период их возникновения был на 15,3 % меньше, чем у крыс контрольной группы (P>0,05).

У всех животных регистрировались генерализованные клонико-тонические судорожные приступы с падением животных на бок, развитием постприступной депрессии, вегетативными нарушениями. Кроме того, у 2 крыс регистрировались повторные клонико-тонические судорожные приступы с гибелью животных. Таким образом, средняя тяжесть судорог составила (4,3±0,2) балла, что было на 22,8 % больше, чем в группе контроля (P=0,051). При исследовании ЭЭГ у данной группы животных в вентральных отделах гиппокампа регистрировалась высокоамплитудная (до 2,5 мВ) высокочастотная синхронизированная активность. При этом продолжительность подобных разрядов составляла от 20,0 с до 2,5 мин. При этом данный показатель достоверно превышал таковой в группе контроля (соответственно (38,9±4,1) и (97,8±11,2) с) (P<0,05).

Таким образом, полученные данные показывают, что на модели генерализованных пенициллин-провоцированных судорог НИЛИИД оказывает как тормозные противозипилептические эффекты, так и проэпилептическое облегчающее действие. При этом противозипилептическое действие регистрируется при «средних» экспозициях НИЛИИД (10,0 мин), в то время как увеличение периода облучения до 30,0 мин связано с формированием проэпилептогенного действия. Причем, если при средних значениях экспозиции НИЛИИД противозипилептическое действие выражалось в предупреждении развития иктальных разрядов, а также снижении тяжести судорожных проявлений у крыс, то проэпилептогенные эффекты отмечались в виде увеличения продолжительности электрографических эпилептиформных проявлений на фоне тенденции к возрастанию поведенческих судорог.

Подобный результат можно объяснить с точки зрения закономерностей активирования антиэпилептической системы мозга в условиях разной выраженности нарушений ГАМК-эргического тормозного контроля в зоне детерминантной структуры эпилептического синдрома [2]. Так, согласно этим представлениям, высокая степень компрометирования торможения, имеющая место при генерализованной форме эпилептической активности, обеспечивает склонность к развитию проэпилептогенных эффектов в условиях интенсивной активации структур антиэпилептической системы. С другой стороны, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что длительное воздействие НИЛИИД позволяет активировать эндогенные проэпилептические механизмы в виде накопления продуктов перекис-

ного окисления липидов, что является весьма характерным следствием действия лазерного излучения на биологические объекты [1; 6]. Наряду с этим, установленная в последнее время деполяризация нейрональной мембраны, индуцированная НИЛИИД, с последующим развитием потенциала действия [9] свидетельствует о дополнительной возможности получения стойкой активации эпилептизированных нейронов за счет непосредственного влияния НИЛИИД на структуру мембраны.

### Выводы

1. Средняя по своей продолжительности экспозиция НИЛИИД на головной мозг (10,0 мин) предупреждает формирование пенициллин-индуцированной генерализованной эпилептической активности.

2. Увеличение экспозиции НИЛИИД до 30,0 мин сопровождается увеличением интенсивности генерализованной эпилептической активности, индуцированной введением раствора пенициллина.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Годлевский Л. С., Кобелев Е. В. Нейротропная активность факторов физической природы, как основа лечебно-

го действия // Вісн. мор. медицини. — 2002. — № 2 (18). — С. 84-90.

2. Антиэпилептическая система / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 38-59.

3. Кортикоталамическая теория происхождения генерализованных пик-волновых разрядов / Х. К. Меерен, Е. Л. Дж. М. ван Луиджтлаар, Ф. Х. Лопес де Сильва и др. // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, № 1. — С. 3-19.

4. Нескоромная Н. В. Эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на ЭЭГ у киндлинговых животных // Вісн. психіатрії та психофармако-терапії. — 2006. — № 1-2 (9-10). — С. 134-137.

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

6. Якименко И. Л., Сидорик Е. П. Регулирующее действие низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние антиоксидантной системы организма // Укр. биохим. журнал. — 2001. — Т. 73, № 1. — С. 16-23.

7. Mrangoz C., Bagrici F. Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats // Jpn. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 86. — P. 297-301.

8. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — Sydney: Academic Press Inc., 1998.

9. Application of infrared light for *in vivo* neural stimulation / J. Wells, C. Kao, E. D. Janssen et al. // J. of Biomedical Optics. — 2005. — Vol. 10, Issue 6. — P. 611-623.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, канд. мед. наук,

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

## ГЕПАТОЗАХИСНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН — МІГУ-4 ТА МІГУ-5

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, В. И. Кресюн

## ГЕПАТОЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ — МИГУ-4 И МИГУ-5

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье приведены данные экспериментального исследования гепатопротекторной активности оксиэтилидендифосфонатогерманатов с различными биолигандами — МИГУ-4 (с никотиновой кислотой) и МИГУ-5 (с никотинамидом). Установлены дозы токсикантов (четырёххлористого углерода и галактозамина), составляющие ЛД<sub>50</sub>. Морфогистологические исследования подтвердили, что введение токсикантов в этих дозах приводит к развитию острого гепатита. При этом галактозамин является менее токсичным, чем четырёххлористый углерод. Введение исследуемых биологически активных веществ увеличивает выживаемость животных в зависимости от типа гепатотоксина, условий введения соединений и дозового режима. Наиболее эффективным является введение соединений за 3 ч до применения токсикантов с последующим 7-дневным курсом. Наиболее оптимальны дозы веществ в 1/20 ЛД<sub>50</sub>. Однако эти данные нуждаются в последующем исследовании гепатопротекторных свойств данных веществ. На основании изучения влияния МИГУ-4 и МИГУ-5 на выживаемость животных невозможно сделать вывод о преимуществах одного соединения перед другим. **Ключевые слова:** модели острых токсических гепатитов, оксиэтилидендифосфонатогерманаты, биолиганды, гепатопротекторная активность.

Information on experimental research of hepatoprotective activity of oxyethylidendiphosphonate germanates with different bioligands — MIGU-4 (with nicotinic acid), MIGU-5 (with nicotinamid) is resulted in the article. The LD<sub>50</sub> doses of toxins (galactosamine, carbon tetrachloride) are established. Morphohistological research confirmed, that introduction of the toxins in these doses resulted in development of acute hepatitis. Thus, galactosamine is less toxic than carbon tetrachloride. Introduction of the explored biologically active substances increases the survivability of animals depending on the type of hepatotoxins, conditions of administration of the compounds and dose mode. Introduction of the compounds 3 h before the application of toxins with a subsequent 7-day course is the most effective. The 1/20 LD<sub>50</sub> dose is the most optimal. However, these finding need subsequent research of hepatoprotective properties of these substances. On the basis of study of MIGU-4 and MIGU-5 influence on animals survivability it is not possible to do the conclusion about advantages of one compound over another one.

**Key words:** models of acute toxic hepatitis, oxyethylidendiphosphonate germanates, bioligands, hepatoprotective activity.

Захворювання печінки та гепатобіліарної системи посідають перше місце в патології всього шлунково-кишкового тракту. Різні за етіологічними факторами ураження печінки, як показали широкі дослідження, характеризуються загальними механізмами розвитку цієї патології, а саме: порушенням жовчоутворення та жовчовиділення, бар'єрної функції печінки і метаболізму [1; 2].

До лікарських засобів (ЛЗ), які володіють гепатопротекторними властивостями, в першу чергу, висуваються вимоги нормалізації структурно-функціональної цілісності клітинних мембран гепатоцитів і метаболічних процесів, серед яких найважливішою є її білоксинтезуюча складова [3; 4]. Незважаючи на значну кількість гепатопротекторних ЛЗ, їх ефективність у клінічній практиці невисока, тому що вони впливають на якийсь один патогенетичний ланцюг розвитку захворювання печінки, тимчасом як останні мають поліетіологічний характер і впливають на значну кількість її функцій [5; 6].

Виходячи з викладеного, актуальною є проблема пошуку, створення й апробації цілком нових субстанцій із гепатопротекторними властивостями. З літератури відомо, що нікотинова кислота (НК) середньотерапевтичними дозами має гепатозахисну дію, а високими — гепатотоксичну, широко використовується як фармакотерапевтичний засіб [7; 8]. Метаболізм НК багатоступеневий. Частина НК (понад 40 %) взаємодіє з гліцином за допомогою ацетил-коензиму-А, з утворенням нікотин-сечової кислоти, яка виділяється з сечею. Решта НК використовується організмом для синтезу НАД, біологічна роль якого достатньо досліджена й відома [9; 10]. Катаболізм НАД проходить стадію утворення нікотинаміду (НА), який володіє біологічною активністю в організмі й використовується самостійно як ЛЗ. У подальшому НА метилюється з утворенням N-метилнікотинаміду, який, окиснюючись, перетворюється на N-1-метил-2-піридин-5-карбоксамід. Це головний ендogenous продукт метаболізму НК, який виділяється з сечею. З іншого боку, відомо, що дифосфонові кислоти

включаються в структуру клітинних мембран і забезпечують їхню стійкість до токсичного, імунного та інших шкідливих впливів. З одного боку, вони замінюють ушкоджені структурні компоненти біологічних мембран і сприяють нормалізації їхніх функцій, а з другого — пригнічують активність ферментів, які ушкоджують мембранні структури. Ці ефекти залежать не тільки від комплексоутворювальних властивостей дифосфонових кислот, але й від спорідненості цих сполук до молекулярних структурних компонентів клітинних мембран [11; 12]. Одним із доказів мембраностабілізуючої дії дифосфонатів є їхня властивість інгібувати фосфоліпази — ферменти, які гідролізують мембранні фосфоліпіди й ліпопротеїди [13]. Ці факти дозволяють припустити можливість використання дифосфонатів для синтезу нових біологічно активних речовин (БАР), які володіли б стабілізуючою дією на клітинні мембрани при різних захворюваннях, що супроводжуються мембранодеструкцією. Ще один компонент нових БАР — германій — має антигіпоксичний ефект [14; 15]. З літератури відомо застосування сполук германію для лікування гепатитів, цирозів печінки, її жирової дистрофії [16; 17]. Важливими є роботи, які свідчать про антиоксидантні властивості германію, подібні до токоферолу [18], та детоксикаційні [19]. Виходячи з цього, під керівництвом проф. І. Й. Сейфуліної були синтезовані нові БАР на основі дифосфонових кислот, германію та різних біолігандів (нікотинової кислоти, нікотинаміду) — ніациноксиетилідендифосфонатогерманат (МІГУ-4, або нікогерм) та нікотинамідоксиетилідендифосфонатогерманат (МІГУ-5, або гермамід) відповідно.

**Метою** даної роботи було вивчення їх детоксикаційних властивостей при застосуванні гепатотоксинів — чотирихлористого вуглецю та галактозаміну.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Досліди проводилися на щурах лінії Вістар вагою 180–200 г, які знаходились у стандартних умовах віварію. Поряд із контрольною групою, в якій

тільки викликали гепатит, тварини були поділені на 3 групи, у кожній із яких виділяли 4 підгрупи (n=12). Першу групу становили тварини, у двох підгрупах яких за 3 год до введення  $CCl_4$  та галактозаміну вводили МІГУ-4; у двох інших — МІГУ-5; II та III групи були аналогічні, за винятком режиму введення: так, у II групі БАР вводили відповідно за 3 год до та через 2 год після введення токсикантів, а у III групі сполуки вводили за 3 год до введення гепатотоксинів і протягом 7 днів після (тобто 7-денний лікувальний курс). Як токсиканти використовували одноразове внутрішньошлункове введення вуглецю ( $CCl_4$ ) дозою 5 мл/кг маси тварин у вигляді 50%-го олійного розчину що виключало або суттєво зменшувало його подразливі властивості. Ця доза дорівнювала  $LD_{50}$   $CCl_4$ . Галактозамін у вигляді 20%-го водного розчину вводили внутрішньоочеревинно (в/о) дозою 400 мг/кг, що становило його  $LD_{50}$ . Вводили БАР в/о трьома дозами: 1/10, 1/20, 1/40  $LD_{50}$  ( $LD_{50}$  МІГУ-4 при в/о введенні дорівнює 339,0 мг/кг, МІГУ-5 — 560,5 мг/кг). Розрахунок виживаності тварин проводили за методом пробіт-аналізу Літчфілда — Уїлкоксона [20]. Морфологічні дослідження тканини печінки проводили при забарвленні гістологічних зрізів гематоксилін-еозином; заморожені зрізи забарвлювали на ліпіди суданом III і нільським блакитним; гістохімічне виявлення PAS-позитивних речовин проводилося за допомогою методу А. Л. Шабадаша з використанням стандартних методів контролю [21].

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті метаболізму чотирихлористого вуглецю, який найчастіше використовується

для моделювання токсичних уражень печінки, утворюються високотоксичні продукти [22]. З одного боку, дехлорування у мікросомах печінки призводить до гетеролітичного розпаду  $CCl_4$  з утворенням фосгену, а надалі — його розпаду до  $CO_2$  [23]. Водночас, незважаючи на загальновідомі дані про токсичність фосгену, вони не посилюють усі патогенетичні механізми ушкоджуючої дії  $CCl_4$ . З іншого боку, більшість авторів схиляються до того, що провідну роль у гомолітичному механізмі метаболізму  $CCl_4$ , його вільнорадикальній активації в мітохондріальній системі відіграє цитохром P-450 [24]. Розчиняючись у мембранах цитоплазматичного ретикулу печінки,  $CCl_4$  сполучається з гідрофобною ланкою коферменту цитохрому P-450 і безпосередньо із залізом гему. Саме двовалентне залізо гему віддає електрони для гомолітичного розпаду чотирихлористого вуглецю з утворенням досить токсичного радикалу  $CCl_3$ , який розглядається сьогодні як «пусковий механізм» гепатотоксичності, за яким розвиваються морфофункціональні зміни мембран, активація процесів пероксидації ліпідів тощо. Водночас, у неактивну форму (P-420) трансформується цитохром P-450, що призводить до суттєвого зменшення детоксикації ксенобіотиків, і як наслідок — до посилення токсичної дії даного гепатотоксину [25]. З цих причин ураження печінки  $CCl_4$  не може бути універсальною моделлю для вивчення гепатозахисної дії щойно синтезованих БАР, особливо якщо одним із провідних механізмів цієї дії є мембранотропна активність [26].

Як відомо, продукт проміжного метаболізму D-глюкозаміну — галактозамін — спричинює

Таблиця

Вплив МІГУ-4 і МІГУ-5 на виживаність щурів при гострих токсичних гепатитах, n=12

Умови експерименту	МІГУ-4		МІГУ-5	
	Доза, мг/кг	Вживаність тварин, %	Доза, мг/кг	Вживаність тварин, %
1. За 3 год до введення $CCl_4$	8,5	40,0	14,0	45,5
	17,0	55,5	28,0	60,0
	34,0	75,7	56,0	80,8
2. За 3 год до введення галактозаміну	8,5	50,0	14,0	60,5
	17,0	77,5	28,0	80,7
	34,0	85,7	56,0	85,4
3. За 3 год до і 2 год після введення $CCl_4$	8,5	50,0	14,0	61,1
	17,0	65,5	28,0	70,2
	34,0	77,8	56,0	80,5
4. За 3 год до і 2 год після введення галактозаміну	8,5	65,5	14,0	75,4
	17,0	95,7	28,0	95,7
	34,0	100,0	56,0	100,0
5. За 3 год до і 2 год після введення $CCl_4$ , потім протягом 7 днів	8,5	50,0	14,0	61,1
	17,0	65,5	28,0	70,2
	34,0	80,0	56,0	85,4
6. За 3 год до і 2 год після введення галактозаміну, потім протягом 7 днів	8,5	95,7	14,0	100,0
	17,0	100,0	28,0	100,0
	34,0	100,0	56,0	100,0



стабільно виражений гепатоподібний патологічний процес із порушенням функції мембран гепатоцитів [27]. Механізм ушкоджувальної дії галактозаміну багатогранний. Порушується вуглеводний і особливо ліпідний обмін, що спричинює у фосфоліпідному складі мембран, їх проникності й активності маркерних ферментів [28].

Усі ці аргументи послужили підставою для вивчення гепатозахисної дії двох нових БАР. На першому етапі вивчався вплив нових БАР — МІГУ-4 та МІГУ-5 — на виживаність тварин при гострих гепатитах, спричинених чотирихлористим вуглецем і галактозаміном (таблиця). Введення токсикантів у групі контролю призводило до загибелі 50 % тварин. У щурів, які залишилися живими, через 24 год розвивався гострий гепатит. Тварини мало рухалися, не споживали води та їжі, волосяний покрив був брудним, скуйовдженим. Остаточо про гострий гепатит судили за результатами гістоморфологічного дослідження. При введенні чотирихлористого вуглецю гострий гепатит характеризувався вираженим повнокров'ям судин із дрібноосередковою дистрофією гепатоцитів та осередками коліквацийного некрозу з крововиливами (рис. 1). При введенні галактозаміну патологічний процес характеризувався стовщенням портальних полів, значною інфільтрацією лімфогістоцитарними елементами, появою дрібних крапель, які містять ліпіди (рис. 2). Причому глибокі PAS-позитивні речовини практично повністю зникали з цитоплазми гепатоцитів, а інтенсивність забарвлення PAS-позитивних речовин, які розташовуються дифузно, значно знижується (рис. 3). Це є доказом вираженості дистрофічних змін у паренхімі печінки при обох експериментальних гепатитах. Однак слід зазначити, що чотирихлористий вуглець має більш виражений токсичний ефект.

Одноразове введення БАР дозою  $1/40$  ЛД<sub>50</sub> за 3 год до затруєння токсикантами суттєво зменшувало смертність. Виживаність тварин при ССІ<sub>4</sub>-гепатиті становила при застосуванні МІГУ-4 40,0 % і МІГУ-5 — 45,5 %, а при галактозаміновому гепатиті — 50,0 і 60,5 % відповідно. Збільшення дози БАР удвічі ( $1/20$  ЛД<sub>50</sub>) підвищувало виживаність тварин при ССІ<sub>4</sub>-гепатиті до 55,5 і 60,0 % і при галактозаміновому — до 77,5 і 80,7 %. Нарешті, при введенні дози  $1/10$  ЛД<sub>50</sub> виживаність щурів становила: при чотирихлористому ураженні печінки 75,7 і 80,8 %, а при галактозаміновому — 85,7 і 85,4 % відповідно. Таким чином, попереднє введення МІГУ-4 і МІГУ-5 (за 3 год до введення гепатотоксинів) суттєво збільшувало виживаність тварин, причому при галактозаміновому гепатиті дія БАР була виразнішою. За ефективністю дії БАР мало відрізнялися. Слід зазначити, що доза  $1/40$  ЛД<sub>50</sub> була менш ефективною, а дози  $1/10$  та  $1/20$  ЛД<sub>50</sub> суттєво не відрізнялися. Виходячи з викладеного, найдоцільнішими

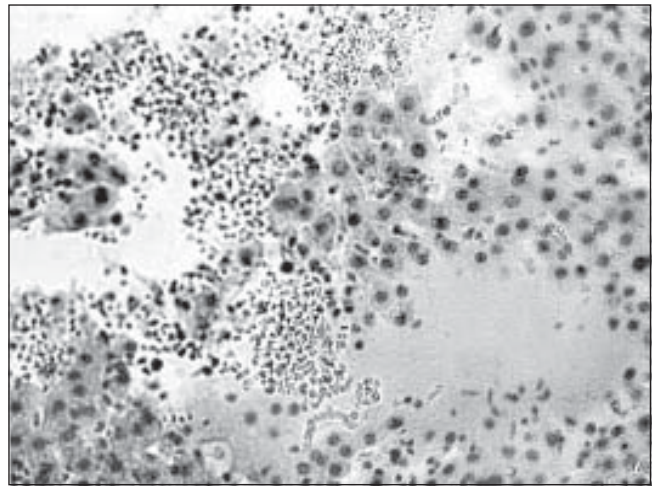


Рис. 1. Коліквацийний некроз із крововиливом у печінку щурів через 3 доби після введення чотирихлористого вуглецю. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10, об. 20

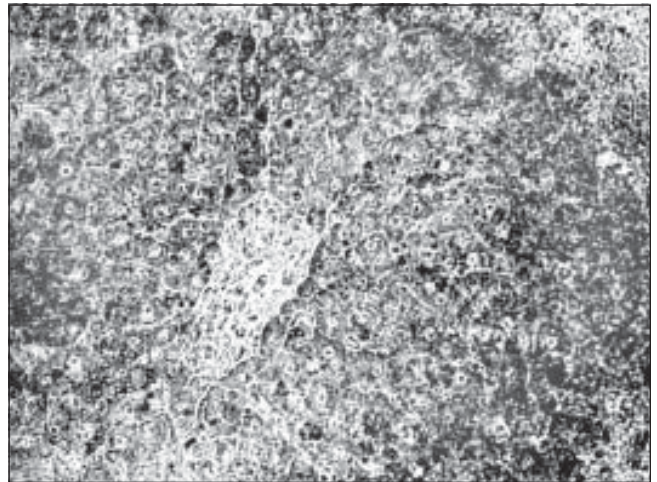


Рис. 2. Дрібнокрапельна осередкова жирова дистрофія у гепатоцитах периферичних відділів печінкової часточки щурів при введенні галактозаміну (72 год), забарвлених суданом III. Ок. 10, об. 20

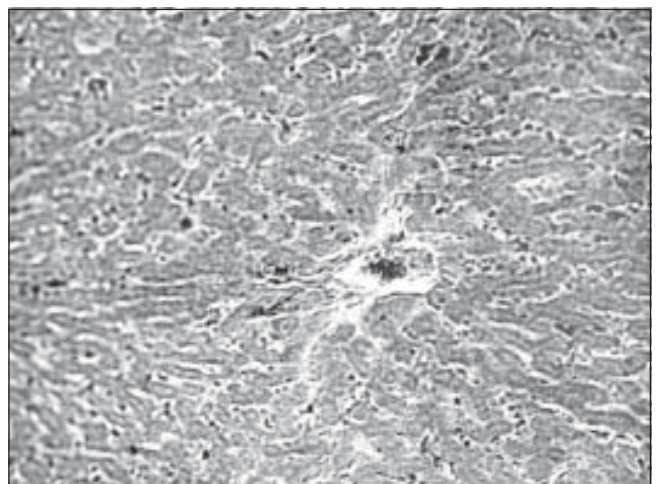


Рис. 3. Відсутність глибоких PAS-позитивних речовин у цитоплазмі гепатоцитів за А. Л. Шабадашем. Ок. 10, об. 20

є дози 17,0 мг/кг для МІГУ-4 і 28,0 мг/кг — для МІГУ-5, тобто 1/20 ЛД<sub>50</sub>.

Введення БАР за 3 год до та через 2 год після введення токсикантів докорінно не відрізнялося від результатів, одержаних у попередніх дослідженнях з одноразовим профілактичним застосуванням сполук, водночас їхня ефективність при галактозаміновому гепатиті була значно вищою. Введення 1/20 ЛД<sub>50</sub> БАР приводило до збільшення виживаності тварин (97,5 %), а 1/10 ЛД<sub>50</sub> — до 100,0 %. Дані сполуки були досить ефективними і при ССІ<sub>4</sub>-гепатиті: доза у 1/20 ЛД<sub>50</sub> БАР сприяла виживаності відповідно у 77,5 і 80,7 % випадків, а 1/10 ЛД<sub>50</sub> — 85,7 і 85,4 %. У цій серії досліджень дані дози не мали переваг між собою.

Нарешті, дослідження у III групі, де БАР поряд з одноразовим профілактичним введенням за 3 год до прийому гепатотоксинів застосовували протягом 7 днів (курсом), показали таке. При галактозаміновому гепатиті всі дози спричинювали 100%-ну виживаність тварин, а при ССІ<sub>4</sub>-гепатиті найефективнішою була доза 1/10 ЛД<sub>50</sub> обох сполук.

Отже, було виявлено виражений лікувальний ефект даних БАР. Проте остаточні висновки можна буде зробити на підставі дослідження морфофункціонального стану печінки в динаміці як довільного відновлення показників, так і застосування досліджуваних сполук, що буде представлено у наступних роботах.

### Висновки

1. Встановлено дози токсикантів (чотиріхлористого вуглецю та галактозаміну), які становлять ЛД<sub>50</sub>, тобто при їх введенні гине 50 % тварин.

2. Морфогістологічні дослідження підтвердили, що введення токсикантів зазначеними дозами призводить до розвитку гострого гепатиту.

3. Галактозамін є менш токсичним, ніж чотиріхлористий вуглець, при їх введенні дозою ЛД<sub>50</sub>.

4. Застосування нових БАР збільшує виживаність тварин залежно від типу гепатотоксину, умов введення сполук і дозового режиму.

5. Найефективнішим є введення досліджуваних БАР за 3 год до застосування токсикантів із наступним 7-денним курсовим введенням.

6. Можна припустити, що дози 17,0 мг/кг для МІГУ-4 і 28,0 мг/кг для МІГУ-5 є оптимальними. Проте ці припущення потребують подальшого дослідження.

7. На підставі вивчення впливу МІГУ-4 і МІГУ-5 на виживаність тварин неможливо зробити висновок про переваги одного БАР перед іншим.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Schiff L. E., Schiff R. Disease of the liver: 6-th Edit. — Philadelphia: Lipincot Company, 1987. — 1506 p.

2. Ивушкин В. Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — Т. 8, № 5. — С. 13-17.

3. Richter C., Goryadze V., Laffranchi R. Oxidants in mitochondria: from physiology to disease // Biochim. Biophys. Acta. — 1995. — Vol. 1271. — P. 67-74.

4. Скакун М. Н. Основні здобутки наукової школи тернопільських гепатологів // Фармаколог. вісник. — 1997. — № 4. — С. 60-62.

5. Логинов А. С., Матюшин Б. Н., Якимчук Г. Н. Эффективность фармакотерапии у больных хронической патологией печени и состояние ферментов антиокислительной защиты // Тер. архив. — 1995. — № 2. — С. 3-6.

6. Утешев Б. С., Байбури Ф. Я., Прокопенко Л. Г. Иммуномодулирующее и антиоксидантное действие β-каротина и эссенциале при нарушении липидного обмена // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 2. — С. 41-44.

7. Скакун Н. П., Писько Г. Т., Мосейчук И. П. Поражение печени четыреххлористым углеродом. — М.: НИИТЭХИМ, 1989. — 107 с.

8. Максимович М. Я. Анализ гепатопротективных свойств никотиновой кислоты // Труды 5 съезда фармакологов Украины. — Запорожье, 1985. — С. 98.

9. Коррекция диэтилникотинамидом (кордиамином) нарушенной функции монооксигеназной системы при тетрахлорметановом и вирусном гепатитах / Л. В. Заводник, П. И. Лукиенко, М. И. Бушма и др. // Вопр. мед. химии. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 45-47.

10. Влияние никотинамида на процессы перекисного окисления липидов / Г. З. Абакумов, М. И. Бушма, П. И. Лукиенко и др. // Вопр. мед. химии. — 1988. — Т. 34, № 1. — С. 39-41.

11. Юрьева Э. А., Матковская Т. А. О биофосфонатах как о лекарственных соединениях (по материалам международного конгресса в Нидерландах 2001 г.) // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 3. — С. 59.

12. Clinical application of bisphosphonate's pharmacokinetic principles / E. J. Roldan, O. Quattrocchi, G. L. Araujo, E. Piccini // Medicina (B Aires). — 1997. — Vol. 57, Suppl 1. — P. 76-82.

13. Мембраностабилизирующие препараты в детской терапевтической практике / Э. А. Юрьева, В. В. Длин, И. М. Османов и др. // Рос. мед. журнал. — 2001. — № 2. — С. 15-17.

14. Синтез, нейротропная и противоопухолевая активность ряда герматранов, гермескквиоксанов и их оловоорганических аналогов / Э. Лукевиц, С. Германе, А. А. Зидермане и др. // Хим.-фарм. журнал. — 1984. — Т. 18, № 2. — С. 154-159.

15. Pat. 55-167222 Jpn. (1980). Organic germanium polymers as therapeutic agents / Sato T. (Япония). — С. А. — 1981. — Vol. 94. — 185729 b.

16. Pat. 4309412 US (1982). Organogermanium-containing organic polymers and its use the treatment of liver disorders / A. Ishikawa, Y. Ishida, S. Ikegami (США) // РЖ Хим. — 1982. — 21028П.

17. Hongo R. Clinical usage of the new hepatoprotector Securion: Review. — Masao Ohrishi Medical Information department, 1998. — 32 p.

18. *Pat.* 3514659 Ger. (1985). Organogermanium compounds useful as antioxidants / N. Kakimoto, M. Namiki, T. Osawa, K. Miyao (Японія). — С. А. — 1986. — Vol. 105. — 191402 b.

19. *Goodman S.* Therapeutic effects of organic germanium // *Med. Hypotheses.* — 1988. — N 25. — P. 207-215.

20. *Lichfield J. T., Wilcoxon F.* A simplified method of evaluating dose-effect experiments // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1949. — Vol. 96. — P. 99-115.

21. *Лутта Х.* Основы гистохимии. — М.: Мир, 1980. — 343 с.

22. *Коваленко В. М.* Експериментальні моделі в скринінгу гепатопротекторів: порівняльний аналіз // *Фармаколог. вісник.* — 1998. — № 2. — С. 19-23.

23. *Губский Ю. И.* Коррекция химического поражения печени. — К.: Здоров'я, 1989. — 168 с.

24. *Губский Ю. И., Чекман И. С.* Роль индукторов микросомального окисления в процессах биотрансформации

лекарственных веществ в организме // *Фармац. журнал.* — 1985. — № 2. — С. 50-54.

25. *Differential* alterations of cytochrome P 450 proteins in liver from patient with severe chronic liver disease / G. Jacob, M. Murray, K. Byth et al. // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 21, N 1. — P. 120-128.

26. *Evidence* of plasmalemmal vesicles from livers of phenobarbital-induced CCl<sub>4</sub>-intoxicated / J. Tsokos-Kuhn, Ch. Smith, J. Mitchell, Ch. Tate // *Mol. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 30, N 5. — P. 444-451.

27. *Годован В. В., Кресюн Н. В.* Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфофункціональних порушень клітинних мембран // *Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 3. — С. 11-15.

28. *An anesthetized* model of lethal canine galactozamine fulminant hepatic failare / T. Sielaff, M. Y. Hu, M. D. Rollins et al. // *Hepatology.* — 1995. — Vol. 21, N 3. — P. 796-804.

*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 61“312”:61:378:61(1-11):61(1-15)

С. Ф. Гончарук, д-р мед. наук, проф.

## СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ ЦИВИЛИЗАЦИЙ ВОСТОКА И ЗАПАДА

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 61“312”:61:378:61(1-11):61(1-15)

С. Ф. Гончарук

## СУЧАСНА МЕДИЦИНА ТА МЕДИЧНА ОСВІТА НА ПЕРЕХРЕСТІ ЦИВІЛІЗАЦІЙ СХОДУ І ЗАХОДУ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

Стаття присвячена проблемі інтеграції знань між східною та західною медициною. Наведено обґрунтування доцільності більш активного використання досвіду традиційної східної та західної медицини в системі медичної освіти України.

**Ключові слова:** східна та західна медицина, традиційна медицина, медична освіта.

UDC 61“312”:61:378:61(1-11):61(1-15)

S. F. Goncharuk

## MODERN MEDICINE AND MEDICAL EDUCATION AT THE CROSSROAD OF THE EAST AND THE WEST CIVILIZATIONS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The article is devoted to the problem of the west and east medicine knowledge integration. Expedience of the active use of accumulated traditional east and west medicine experience in the system of medical education in Ukraine is grounded.

**Key words:** east and west medicine, traditional medicine, medical education.

Медицина, древнейшая отрасль человеческих знаний, в последние десятилетия интенсивно развивается и трансформируется. Сейчас наблюдается настоящий бум появления новых медицинских технологий (генная инженерия, фармакология, компьютеризированная аппаратная диагностика и другие). Значительно возрос объем медицинской информации, требующий постоянного пересмотра наших представлений о патогенезе заболеваний, подходах к их диагностике и лечению на основе новейших научных открытий. В то же время прослеживается все больший разрыв в преемственности медицинских знаний. В условиях огромного объема информации нами неизбежно утрачивается часть знаний, которые накапливались и передавались из поколения в поколение, на которых тысячелетиями базировалась врачебная деятельность. Погоня за сверхсовременными методами лечения и диагностики все больше превращает врача в оператора многообразных технических устройств и уводит от традиций «земской медицины». Такие методы лечения, как фитотерапия, гомеопатия, гирудотерапия,

мануальная терапия и другие, которые на протяжении многих веков считались неотъемлемой частью врачебного искусства, сейчас называются нетрадиционными. В то же время, ВОЗ трактует термин традиционная медицина как «общую сумму всех знаний и навыков, независимо от того, могут ли они быть рационально объяснены или нет, используемых при диагностике, профилактике и устранении физических, психических, социальных нарушений и дисбалансов и опирающихся исключительно на практический опыт и наблюдения, передаваемые из поколения в поколение в устной и письменной форме». Конечно, глупо и нельзя отказываться от высокоэффективных методик диагностики и лекарственных препаратов, но может ли помочь пациенту современный врач при их отсутствии? Возможно, весьма скоро врачебная профессия отомрет за ненадобностью, а лечить людей будут роботизированные механизмы.

Научно-технический прогресс, наблюдающийся в разных сферах жизнедеятельности человека в последние десятилетия, также привел к ак-

тивизации процессов мировой глобализации, способствующих нивелированию фактора дальних расстояний и межгосударственных границ. Мировое человечество стремительно взаимообогатывается знаниями ранее обособленно развивающихся цивилизаций. Европейцы открывают для себя особенности многовековых культурных традиций и научных достижений Восточной Азии, а жители стран данного региона развивают и совершенствуют современные европейские и американские технологии. Восприятие новых знаний идет в значительной степени через призму ментальных особенностей, вековых укладов жизни и религиозных учений разных наций, что в итоге стимулирует развитие мировой экономики и науки. В то же время наблюдается дисбаланс в практическом использовании багажа накопленных знаний и духовных ценностей. Если многие страны Восточной Азии умело применяют накопленные западной цивилизацией знания и технологии и уже за короткий срок серьезно претендуют на мировое лидерство в области экономики и науки, то европейцы к накопленному восточной цивилизацией багажу знаний относятся в значительной степени как к своеобразной экзотике. Они явно не торопятся приступить к их широкому изучению и активному внедрению в повседневную жизнь, что особенно отчетливо проявляется в области практической медицины и медицинского образования.

Восточная медицина — это колоссальный пласт информации и знаний, обобщенный опыт лечения сотен миллионов пациентов на протяжении тысячелетий, это высокоэффективная система профилактики и сохранения здоровья, основанная на гармоничном сосуществовании человека с окружающей средой. Она базируется в значительной степени на первоначально полученном лечебном эффекте и его последующем теоретическом объяснении и толковании, тогда как достижения европейской медицины проходят традиционный путь — вначале предпосылка и теория, а затем ее экспериментальное и клиническое подтверждение. Для нас процесс освоения канонов восточной медицины осложняется тем, что теоретическое обоснование методов диагностики и лечения (понятия энергии, инь-ян, теория пяти первоэлементов, концепции плотных и полых органов, канальной системы и других) на Востоке трактуется с позиций религиозных учений — следовательно, должно априори восприниматься как непреложная истина [1; 2]. Однако, если мы не способны воспринять это как аксиому, то это проблемы нашего восприятия, но уж никак не восточной медицины. Если нам не удастся определить и измерить энергию, которая циркулирует по каналам, или «увидеть» каналы с помощью ультрасовременной аппаратуры, это не значит, что их не существует, поскольку, регулируя движение энергии с использованием кано-

нов восточной медицины, мы получаем выраженный лечебный эффект [3; 4]. В то же время для «думающего» украинского врача, получившего высшее медицинское образование и привыкшего полагаться на результаты экспериментальных и клинических исследований со статистической обработкой по принципам доказательной медицины, важно назначать лечение, исходя из какого-то материального теоретического обоснования.

В этом плане представляют несомненный интерес результаты исследований, проводящихся в области биологии и медицины в последние десятилетия в ведущих странах мира, которые фактически подтверждают правильность представлений о физиологии человеческого организма и патогенезе заболеваний, сформированных на протяжении тысячелетий на Востоке. Об этом свидетельствуют данные, полученные в таких современных и перспективных научных направлениях, как информационно-волновая медицина, биоритмология, хронофармакология, медицинская климатология и экология, а также в ходе изучения влияния на организм человека магнитного поля Земли и электромагнитной энергии «солнечных бурь». Чем больше мы накапливаем научно обоснованных сведений о взаимодействии человека и окружающей среды, тем более актуальным для нас является один из основных принципов восточной медицины о «гармоничном существовании человека и окружающего его мира». О близости принципиальных подходов медицины Востока и Запада к фундаментальным вопросам общей патологии свидетельствует целый ряд фактов. Например, если с позиций классической западной медицины различают два уровня формирования патологических изменений в организме человека — функциональные и морфологические, то, согласно канонам восточной медицины, три уровня — энергетический дисбаланс, функциональные и морфологические изменения; а уже информационно-волновая медицина, активно развивающаяся в последние годы, различает четыре уровня — информационный дисбаланс, энергетический дисбаланс, функциональные и морфологические изменения [5; 6].

Изучая историю развития восточной медицины, следует отметить, что при стремлении к созданию целостной картины функционирования человеческого организма в неразрывной взаимосвязи с функционированием окружающего мира великие врачи Востока учитывали все, даже незначительные особенности и отклонения от общих правил; здание восточной медицины как бы сложено из отдельных фрагментов мозаики, настолько гармонично составленных, что они не только вместе образуют единую картину, но и отдельные ее фрагменты являются самостоятельными рисунками. Если убрать хотя бы один из этих элементов, то все здание просто прекратит

свое существование. В то же время история европейской медицины напоминает извилистую дорогу со множеством забытых перспективных ответвлений и тупиков заблуждений. Мы просто обречены на постоянные шараханья из стороны в сторону, в постоянном стремлении к новому и неизведанному, забывая и пренебрегая многим из того, что было сделано до нас, наивно полагая, что еще чуть-чуть — и откроем панацею от всех болезней или секрет бессмертия и вечного здоровья. Недаром весьма значительное место в нашей жизни занимает принцип «Все новое — это хорошо забытое старое».

С одной стороны, отсутствие методичности, поступательности и неспешности, которые присущи лекарям-мудрецам Востока, — это наш недостаток, а с другой, главное преимущество — увеличивается вероятность быстро собрать «урожай открытий». Конечно, в реальной жизни различия между учеными Запада и Востока в значительной мере определяются индивидуальными особенностями мышления и характера каждого конкретного исследователя, но все же имеются общие существенные различия в ментальности и самое главное — в подходе к восприятию окружающего мира. Для восточной медицины важно гармоничное сосуществование человека с окружающим миром, и именно в этой духовной и физической гармонии она видит ключ к здоровью и долголетию. Для нас же более типично «варварское» обращение с природой для скорейшего удовлетворения жажды познания неизведанного. Ради этого мы готовы постоянно пересматривать свои приоритеты и быстро отказываться от «неперспективных» направлений исследований. Отсутствие «косности» мышления у европейской научной элиты, безусловно, позитивное качество, тем не менее налицо бесспорный факт — наибольшие успехи в экономическом развитии в последние десятилетия связаны со странами Восточной Азии. Именно они смогли наиболее быстро перейти на самые современные технологии и модернизировать промышленное производство.

Аналогичная ситуация складывается и в системе медицинского образования. Многие студенты из Восточной Азии учатся в Европе и активно осваивают достижения западной медицины, тогда как европейцы явно недостаточно изучают опыт восточной медицины в учебных заведениях. Конечно, для нас практически невозможно в совершенстве овладеть пульсовой диагностикой и различать 128 видов пульса. Однако можно более широко использовать в учебном процессе элементы сбора анамнеза и осмотра, применяемые в восточной медицине, при этом интерпретируя полученные результаты с позиций современных представлений о патогенезе заболеваний и сопоставляя их с данными инструментальных исследований. Современные компьютерные технологии позволяют создать программное обес-

печение, при помощи которого можно рассчитать корреляционную взаимосвязь различных синдромов («избытка», «пустоты» и других) с показателями клинико-функциональных и лабораторных исследований.

Особенно актуально изучение основ восточной медицины в условиях реформирования украинской системы здравоохранения согласно принципам семейной медицины. Перенос акцентов оказания врачебной помощи на амбулаторно-поликлинический уровень предусматривает приоритетность профилактических мероприятий. Сегодня готовятся врачи, изначально ориентированные на максимальный поиск патологии, которые должны только «выявлять и лечить», согласно утвержденным стандартам, тогда как приоритетом работы семейного врача должны стать вопросы профилактической работы, раннего выявления малейших изменений в организме пациента и своевременная их санация.

При воссоздании и дальнейшем совершенствовании эффективной системы первичной и вторичной профилактики было бы целесообразно воспользоваться опытом, накопленным восточной медициной. В полной мере это относится к диетологии и лечебной физкультуре, которыми сейчас интересуется только узкий круг «профильных» специалистов, тогда как проблемами формирования здорового образа жизни, режимов оптимальной физической активности, рационального и сбалансированного питания и должны заниматься в первую очередь семейные врачи.

Профилактическая направленность медицины тесно связана с вопросами экологии и влияния факторов окружающей среды на здоровье человека, а также его психологическое благополучие, и с каждым годом такая взаимосвязь только усиливается. Мы вынуждены искать пути к уменьшению антропогенного влияния на окружающий мир и к уменьшению влияния «антропогенноизмененного» мира на организм человека, тогда как восточная медицина изначально рассматривает возникновение и характер течения заболеваний с позиций «вредоносного» воздействия на организм факторов внешней среды или «чрезмерных эмоций» и предлагает конкретные направления нейтрализации этих воздействий.

В настоящее время медицинское образование в Украине активно реформируется на основе основных положений Болонского соглашения и перехода к кредитно-модульной системе обучения. В связи с этим, было бы целесообразно предусмотреть в учебных планах дополнительные или даже обязательные циклы «Традиционная медицина» или «Профилактическая медицина» с выделением определенного количества часов на изучение основ восточной медицины или отдельные дополнительные циклы «Восточная медици-

на» на базе уже существующих элективных циклов «Рефлексотерапия». Углубленное знакомство студентов с методами традиционной западной и восточной медицины, а также обучение их навыкам творческого подхода к диагностике и лечению на основе преемственности ранее накопленных знаний, несомненно, будет способствовать развитию клинического мышления и формированию более ответственного отношения к врачебной профессии.

Ведь само Болонское соглашение задает лишь рамочные стандарты преобразований и открыто для инноваций и совершенствования, направленных на более качественную подготовку специалистов. Оно лишь открывает путь к структурным преобразованиям в медицинском образовании и дает старт Болонскому процессу, а наше место в этом процессе мы определяем сами — это или путь «слепого» копирования уже кем-то наработанных знаний и навыков, или полноценное уча-

стие в качестве равноправного партнера, выступающего с предложениями на основе собственного опыта и наработок.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Чжу Лянь*. Руководство по современной чжень-цзю-терапии. — М.: Гос. изд-во мед. литературы, 1959. — 274 с.
2. *Ли Сы Чунь*. Нефритовый дракон (двадцать семь классических трактатов по иглотерапии и прижиганию). — М.: Аст-Пресс, 1998. — 240 с.
3. *Лакуста В. Н., Ионеску-Тырговьце К.* Традиционные основы акупунктуры. — Кишинев: Мага, 1995. — 560 с.
4. *Лакуста В. Н., Ли Чжи Шэн.* Чжень-дзю-терапия. — Кишинев: Мага, 1995. — 253 с.
5. *Самосюк И. З., Лысенюк В. П.* Акупунктура: Энциклопедия. — К.: Укр. энциклопедия им. М. П. Бажана; М.: Аст-Пресс, 1994. — 541 с.
6. *Нетрадиционные методы диагностики и терапии* / И. З. Самосюк, В. П. Лысенюк, Ю. П. Лиманский и др. — К.: Здоров'я, 1991. — 417 с.

УДК 1(091):123,,15/19”

В. Б. Ханжи, канд. филос. наук

## ПРОБЛЕМА СВОБОДЫ В ФИЛОСОФИИ НОВЕЙШЕГО ВРЕМЕНИ: НИЦШЕ И ЭКЗИСТЕНЦИАЛИСТЫ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 1(091):123,,15/19”

В. Б. Ханжи

## ПРОБЛЕМА СВОБОДЫ У ФІЛОСОФІЇ НОВІТНЬОГО ЧАСУ: НІЦШЕ І ЕКЗИСТЕНЦІАЛІСТИ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

Стаття присвячена осмисленню проблеми свободи у філософії Новітнього часу. Проаналізовано вчення Ф. Ніцше і представників екзистенціалізму (А. Камю, М. Бердяєва). Автор наголошує на тому, що саме у філософії цього періоду з'являється тенденція абсолютизації свободи людини. Показано взаємозв'язок понять «свобода» і «самореалізація», «творчість», «бунт».

**Ключові слова:** свобода, необхідність, самореалізація, творчість, бунт.

UDC 1(091):123,,15/19”

V. B. Khanzhy

## THE PROBLEM OF FREEDOM IN PHILOSOPHY OF THE NEWEST DAYS: NIETZSCHE AND EXISTENTIALISTS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

This article is devoted to thinking about the problem of freedom in philosophy of the Newest days. Doctrines of F. Nietzsche and representatives of existentialism (A. Camus, N. Berdyaev) have been analyzed. The author underlines that a tendency to absolute of human freedom appears just in philosophy of this period. The correlation between the conception of “freedom” and “selfrealization”, “creativity”, “riot” have been shown.

**Key words:** freedom, necessity, selfrealization, creativity, riot.

### Введение

В Новейшее время (II пол. XIX–XX вв.) свобода человека, помимо традиционного осмысления (как политическая независимость, как следствие прогресса), получила и качественно новую артикуляцию: как стремление к самореализации,

а также актуализация этого стремления. Этот период, особенно XX век, привнес в бытие человека многомерность социального, культурного, экономического, политического плана, и в связи с этим ряд философов выдвигает понимание свободы как способности активной деятельности личности в условиях этой многомерности (иног-

да даже вопреки ее устоям) в соответствии со своими ориентирами, следствием чего нередко становится возвышение человека над многообразным бытием, его контроль и преобразование. Главный двигатель и регулятор деятельности — собственная воля.

Отдельного внимания заслуживает видение свободы как независимости от прогресса, вернее, его нежелательных последствий. Этот период характеризуется стабильным ростом материально-технической оснащенности жизни человека. Научно-экономическое развитие обусловило небывалую обеспеченность человеческого общества материальными благами, заметно расширив границы его свободы. С другой стороны, некоторые негативные качества человека на основании этого фактора породили значительное число отрицательных реалий современности. Двадцатый век — период, явивший миру ядерную, химическую, бактериологическую угрозу, экологические катастрофы. По меткому замечанию экзистенциалистов, свобода человека способна достигать абсурда. Человек сознает абсурдность происходящего, но зачастую максима его недовольства псевдосвободой выражается лишь в бунте — слишком велик авторитет «противника».

Новый импульс получила в последнее столетие «вечная» трактовка темы свободы — в политическом аспекте. Две мировые войны, международные (в том числе, на религиозной почве) конфликты, воцарение и крушение тоталитарных режимов — эти глобальные проблемы неизменно вызывают отклик философов. Осмысление свободы человека нередко становилось откликом-протестом против попыток тоталитарных систем присвоить себе право девальвировать человеческую личность, лишая ее свободы и жизни. Эти попытки как проявления неограниченной власти шли вразрез с правом человека на свободу самоопределения.

Тема свободы настолько широка и многогранна, что практически каждый мыслитель в своих трудах обращается к ней. И все же рамки статьи позволяют осветить лишь некоторые учения. Здесь будут представлены взгляды на проблему свободы философов Новейшего времени Ф. Ницше и экзистенциалистов А. Камю и Н. Бердяева. Творчество этих авторов уникально, оно даже спустя десятилетия неизменно будоражит и привлекает философствующие умы (выделим работы П. П. Гайденко, М. А. Кисселя, К. М. Долгова, К. А. Свасьяна и др.). Однако следует отметить, что в периодической философской литературе последних лет недостаточно внимания уделено учениям мыслителей. В ряде работ современных исследователей, посвященных этой проблематике, несмотря на фундаментальность категории свободы в учениях философов, эта сторона вопроса остается несколько в тени. Таким образом, **целью** данной статьи явля-

ется осмысление и философское обобщение видения проблемы свободы философами Новейшего времени Ницше, Камю и Бердяевым.

Вторая половина XIX века ознаменовалась таким контрастным, неординарным явлением, как учение немецкого философа Фридриха Ницше. Взгляды Ницше были и остаются настолько революционными, что изначально разделили читателей на несколько лагерей: одни восхищались его произведениями, предвещая им популярность на столетия вперед, другие видели в них бред душевнобольного человека, третьи — человеконенавистнические черты, годные для фашистской идеологии. Сам автор считал себя диктующим ценности на тысячелетия вперед.

Тема свободы, воли в трудах Ницше — одна из основных. Она находит свое отражение практически во всех произведениях мыслителя («Так говорил Заратустра», «По ту сторону добра и зла», «Человеческое, слишком человеческое»). Философ вводит понятие сверхчеловека. Кто это? Устами Заратустры автор вещает: «Что такое обезьяна в отношении человека? Посмешище или мучительный позор. И тем же должен быть человек для сверхчеловека: посмешищем или мучительным позором... Сверхчеловек — смысл земли» [1, с. 8]. Только «сверхчеловек» — этот собирательный образ лучших «экземпляров» человеческой цивилизации — может быть истинно свободным, только он способен быть двигателем прогресса. Ницше выдвигает четкий критерий, определяющий качество и ценность личностной свободы. По его мнению, свободным является не тот, кто сбросил с себя чье-то господство, а тот, кто использует свою свободу ради достижения *самовольно* поставленной перед собой цели: «Свободным называешь ты себя? Твою господствующую мысль хочу я слышать, а не то, что ты сбросил ярмо с себя... Свободный от чего? Какое дело до этого Заратустре! Но твой ясный взор должен поведать мне: свободный для чего? Можешь ли ты дать себе свое добро и свое зло и навесить на себя свою волю, как закон? Можешь ли ты быть сам своим судьей и мстителем своего закона?» [1, с. 45]. Такую свободу называют «*позитивной*» — свободой «*для чего-то*», свободой *поступать* в соответствии со своей волей. Ее противоположность — свобода «*негативная*» — свобода «*от чего-то*», свобода *делать* в рамках дозволенного, зачастую поступаясь своими идеалами.

«Сверхчеловек» свободен духом и сердцем, в физическом смысле для него также нет преград. Массы нужны лишь как почва для лучших, трибуна для оратора. «Единственной целью, — пишет немецкий философ, — еще очень на много лет должно быть умаление человека, так как сначала надо построить широкое основание, на котором бы могло возвыситься сильное человечество. Активная сила дает возможность надеять-



ся на пришествие более сильной расы, которая в изобилии будет обладать теми самыми качествами, которых именно не хватает настоящему человечеству (воля, уверенность в себе, ответственность, способность поставить себе прямую цель)» [2; с. 252]. Не слишком ли радикален здесь Ницше, не эти ли слова использовали спустя несколько десятилетий фашистские идеологи в своей теории «высшей арийской расы», реализация которой на практике дала столь катастрофические, чудовищные плоды? Сказанное зачастую искажается критикой, запах (а очень часто вонь) приправы толкования затмевает собой сущность, истинно мыслимое. Ницше — мизантроп, или он призывает человечество возвыситься до небывалых досель высот и при этом констатирует, что не все смогут дерзнуть на это? Он ненавидит человека или низменные человеческие качества? Согласитесь, переход от формулировки квинтэссенции учения философа «втоптать человечество в грязь» к «призвать человечество к возвышению, открыв ему глаза на его пороки» в корне меняет наше «человеческое, слишком человеческое» отношение как к философии Ницше, так и к нему самому.

Характерным качеством людей является воля к власти, она присуща всему живому. Любой служащий стремится стать господином, любой господин охвачен волей к еще большей власти. Чем бы эта особенность человеческой психики ни прикрывалась, будь то стремлением помочь или состраданием, она все равно остается волей к власти, главным человеческим приоритетом. Наиболее сильно это качество выражено в «лучших» представителях рода человеческого. Воля к власти — неистощимая сила, сопутствующая жизни. Ницше выдвигает предположение, что весь мир, рассматриваемый изнутри, все процессы и явления этого мира есть та самая «воля к власти» и ничто, кроме этого.

Немецкий мыслитель одной из своих целей ставит развенчание идеалов христианской морали. Чем же не устраивают Ницше фактически общечеловеческие ценности? Он приходит к глубоко скептической оценке христианских заповедей, разочаровавшись в реальном соблюдении их на практике. Люди в большинстве своем поступают далеко не по принципам милосердия и блага, они лишь прикрываются своей набожностью. С другой стороны, считает он, христианская мораль — это средство самосохранения, ведь в период своего формирования христианство постоянно подвергалось гонениям со стороны властей Древнего Рима, а принципы сострадания, защиты слабых, «подставь другую щеку» позволяли в какой-то мере приспособляться к жизни в критических условиях. Христианство, по мнению Фридриха Ницше, препятствует наивысшей внутренней потребности человека — воле к власти. Тем самым тормозится процесс естественного

отбора, в обществе оказывается слишком много слабых и беспомощных, в результате чего оно деградирует. Томас Манн пишет по этому поводу: «...в течение двух тысячелетий оно (христианство) только и делало, что подавляло грандиозную энергию и дух величия, которые призваны... создать человека будущего...» [3, с. 374]. Похоже, что в модели ницшеанского мира каждый, стремящийся оторваться от низменного, «человеческого», преодолеть его в себе, должен изначально отстоять наивеличайшую, фундаментальную свободу — свободу жить.

Сверхчеловек должен постоянно доказывать свою «профпригодность», т. е. предназначение к независимости и господствованию. Ницше выдвигает следующий ряд необходимых доказательств-императивов: 1) не уклоняться от самоиспытаний; 2) не привязываться даже к самой любимой личности, ведь «каждая личность есть тюрьма, а также угол» [1; с. 273]; 3) не привязываться к отечеству; 4) исключить сострадание; 5) отстраниться от науки, даже если она поставляет «сверхчеловеку» ценнейшие находки; 6) не привязываться к освобождению собственной индивидуальности, т. е. не заикливаться на этом, тем самым уже урезая свою свободу; 7) исключить стремление к собственным добродетелям, не становиться жертвой того или иного качества. Философ обобщает вышеперечисленные требования единой целью: «Нужно уметь сохранять себя — сильнейшее испытание независимости» [1; с. 273]. Исходя из характера подобных наставлений, можно сделать вывод, что «человек будущего» не будет способен не только к состраданию, у него рудиментируются такие высокие чувства, как любовь к Родине, к самым близким, стремление нести людям благо. В широком сознании «супергерой» обычно наделен подобными качествами (вспомним Илью Муромца, Геракла, Одиссея и т. д.). Ницшеанский «сверхчеловек» пытается разрушить эти представления, утвердить «новые скрижали».

Весьма негативно отношение немецкого философа к государству как притеснителю всяческой свободы, воздвигающему барьеры на пути эволюции мышления от «стадного» к «сверхчеловеческому». Фридрих Ницше называет государство самым холодным из всех холодных чудовищ: «Холодно лжет оно; и это ложь ползет из уст его: “Я, государство, емь народ”... Где еще существует народ, не понимает он государства и ненавидит его... государство лжет на всех языках о добре и зле: и что оно говорит, оно лжет — и что есть у него, оно украло» [1; с. 35]. В этом трудно не согласиться с Ницше, ведь опыт XX века не раз подтвердил его слова. Того, кто смог уйти от парализующего влияния государства, Ницше сравнивает со львом: «Быть голодным, сильным, одиноким и безбожным — так хочет воля льва. Быть свободным от счастья рабов,

избавленных от богов и поклонения им, страшным и наводящим страх, великим и одиноким, — такова воля правдивого. В пустыне жили истинно правдивые, свободные умы...» [1; с. 74].

Поразительно меняется отношение философа к государству при описании того момента развития, когда «сильные» уже обособились, т. е. произошло разделение людей на две касты: касту «черни» и касту свободных — появляется фундамент и условие развития культуры: «Более высокая культура может возникнуть лишь там, где существует две различные общественные касты: каста работающих и каста праздных, способных к истинному досугу; или, выражаясь сильнее: каста принудительного труда и каста свободного труда» [4; с. 431]. Следует заметить, что основание деления на свободных и рабов у Ницше изначально этическое — раб, в отличие от господина, одержим желанием мщения, угнетен этим аффектом. Рабство этического характера ведет к рабству политическому.

Идеи Фридриха Ницше, по его собственному признанию, достаточно «взрывоопасны», но еще больше «тротила» учению придает трактовка, которая изначально ставит своей целью использование его в качестве материала для осуществления мизантропических стремлений, и, что печальнее всего, такая трактовка была осуществлена. Долгое время немецкого философа считали идейным вдохновителем фашистских фанатиков (на Западе — до середины 50-х годов XX века, когда было выпущено сенсационное издание трудов Ницше, сделанное Карлом Шлехтой, в бывшем СССР — вплоть до начала 90-х годов прошлого века). Это объяснялось, во-первых, тем фактом, что «теоретики» нацизма действительно стремились интерпретировать его взгляды в своих целях. Во-вторых, в советское время, оценивая философию Ницше, в основном, опирались на произведение «Воля к власти». Благодаря изданию Шлехты было доказано, что «Воля к власти» — фальсифицированное произведение, полученное путем «мастерской» компоновки различных фрагментов текстов Ницше. Подлог был осуществлен после смерти самого автора при непосредственном контроле сестры философа Элизабет Ферстер-Ницше, на антисемитские взгляды которой (как и ее мужа) указывал и сам Фридрих Ницше. О беспочвенности трактования его идей как базиса для фашистских пишет К. А. Свасьян в статье, сопутствующей изданию трудов немецкого мыслителя [4; с. 34-46]. Критик приводит красноречивые цитаты, исключая приверженность Ницше к пангерманизму, антисемитизму, славянофобии (трем основополагающим принципам национал-фашизма). Наоборот, опальный философ неоднократно клеймил немецкую ментальность, восхвалял евреев и русских, призывал к сближению с Россией, неоднократно намекал, в противовес немцам, о своем

польском происхождении. Это нам известно сегодня, а шесть десятилетий назад на Нюрнбергском процессе всерьез поднимали вопрос о том, чтобы Ницше значился среди подсудимых (пусть мыслителя давно уж не было в живых — посмертно!).

Как-то Фридрих Ницше написал: «...не далек тот день, когда я буду должен подвергнуть человечество испытанию более тяжкому, чем все те, каким оно подвергалось когда-либо...» [1; с. 694]. Категоричное ницшеанское «Свободный для чего? Можешь ли ты?» (чрезвычайно созвучное «Тварь ли я дрожащая или право имею?») Достоевского) и есть то самое испытание, постоянно преследующее читателя. С каждым новым погружением в мировидение Ницше осознаешь исключительную прозорливость философа относительно событий XX века, тонкость его этико-психологических размышлений, способность заставить человечество снять розовые очки, маскирующие действительность.

Ницшеанские идеи повлияли на многие более поздние учения, направления, среди которых и экзистенциализм. Это направление получило свое название от латинского слова *existentia*, что в переводе означает «существование». Существование всегда персонально, персональность же, в свою очередь, — есть основа, база для развития свободы, личностной свободы. Поэтому в философии существования свобода является одним из глубинных, основополагающих вопросов, требующих раскрытия.

Экзистенциализм получил необычайную популярность в XX веке, его идеи подхватили многие философы и писатели. Альбер Камю, как и другие экзистенциалисты, строит свои представления о свободе человека на основании анализа современной социальной жизни индивидуума. Человек оказывается лишенным даже малейшей возможности свободы, он задавлен экономическими проблемами, его политические приоритеты рассматриваются сквозь призму государственной идеологии, нравственное и эстетическое в современном Камю обществе уходит на второй план. Человек — ничтожный винтик в гигантском механизме государственной системы. Тех же, кто смеет это осознать и этому воспротивиться, ждут «меры воздействия», тщательно разработанные системой: от общественного порицания до многолетнего пребывания в заключении.

Но человек не всегда способен мириться с таким положением вещей. Он начинает бунтовать. Тема бунтующего человека проходит через все творчество Камю. Он бунтует, чтобы получить возможность самореализации, и сам бунт — творчество, излитие творческих сил, недодушенных государством-монстром и проснувшихся, чтобы восстать против существующего мира, его изъянов и пороков, — только так он сможет стать свободным и сделать мир прекраснее. Аль-

бер Камю видит корни бунта в решительном протесте против вмешательства, в осознании бунтарем своей доброй воли, своей правоты. Человек, ставший на этот путь, осознавший необходимость свободы, готов на все для достижения желаемого. «Идя до конца, — пишет философ, — восставший готов к последнему несправданию, каковым является смерть, если будет лишен того единственного священного дара, каким, например, может стать для него свобода. Лучше умереть стоя, чем жить на коленях» [5; с. 128].

Вплотную с понятиями «свобода», «бунт» в творчестве французского мыслителя проходит понятие «абсурд». Абсурд — это разлад, возникающий при столкновении «...наличного положения вещей с определенным рода действительностью, действия — с превосходящим его миром» [6; с. 48]. Чувство абсурда появляется у бунтующего человека и постоянно сопровождает его, он осознает абсурдность жизни и готов делать то, что даст возможность прожить ее как можно достойнее. Осознание абсурда порождает бунт, который, в свою очередь, есть ступень к свободе.

Камю считает, что человеку может быть доступен лишь опыт его собственной свободы, да и то лишь в некоторых соображениях; всеобщих понятий человеческой свободы конкретный индивид иметь не может. Философ отрицает свободу как нечто, дарованное Богом. Человек планирует очередной день, имеет предпочтения — все это проявления свободы, свободы мысли и действия. Однако высшей, т. е. в полном смысле этого слова, свободы, *свободы быть*, утверждает философ, не существует, ведь ни у кого нет уверенности в вечной жизни.

Альбер Камю видит в художниках, людях искусства носителей свободы. Подлинный художник, по его мнению, служит красоте, истине, справедливости и свободе. Красота, осознанная людьми, находящимися в рабстве, облегчала их страдания, иногда даже приносила полное освобождение. «...Две миссии... составляют величие его (художника) ремесла: служить правде и служить свободе... Каковы бы ни были наши личные слабости, благородство нашего ремесла всегда коренится в двух принимаемых на себя обязательствах, следовать которым нелегко: не лгать о том, что знаешь, и бороться с угнетением», — сказал Камю в речи по поводу присуждения ему Нобелевской премии [6; с. 174]. Искусство, считал он, должно служить не элите и даже не народу, а истине и свободе. Резко выступает французский философ против художников, смысл творчества которых — собственный душевный комфорт, он называет их безответственными. «Такая свобода искусства недорого стоит», — делает вывод писатель.

Мыслитель российского происхождения Николай Александрович Бердяев в основание фило-

софии ставит, по собственному признанию, не бытие, а свободу. Он объясняет это тем, что Бог перед началом Сотворения Мира захотел свободы, и Мир стал прямым следствием реализации этой свободы. «У меня есть основное убеждение, что Бог присутствует лишь в свободе и действует лишь через свободу», — пишет философ [7; с. 56].

Бердяев замечает, что понятие свободы виделось разными людьми в различных аспектах, в чем и коренилась причина недоразумений. Свобода зачастую отождествлялась со свободой воли, свободой выбора. Для него свобода означает нечто совершенно другое: «Свобода есть моя независимость и определяемость моей личности изнутри, и свобода есть моя творческая сила, не выбор между поставленным передо мной добром и злом, а мое созидание добра и зла» [7; с. 61]. Он критикует признание свободой возможности выбора. Дело в том, что состояние выбора само по себе нередко угнетает человека, а это уже чистейшее проявление несвободы. Свобода обнаруживается уже после сделанного выбора, когда человек начинает творить. Этим Бердяев подчеркивает действенный, динамический характер свободы.

По мнению философа, творческий процесс и свобода едины: «Лишь свободный творит. Из необходимости рождается лишь эволюция; творчество рождается из свободы» [8; с. 368]. Творчество, по Бердяеву, основывается на безграничной, абсолютной свободе. Не нужно пытаться рационализировать творчество — из этого исходит рационализация свободы, а детерминация разумом закрепощает свободу границами, тем самым урезая ее бездонную, бесконечную глубину. «Свобода — безосновная основа бытия, и она глубже всякого бытия. Нельзя дойти до рационального осязаемого дна свободы. Свобода — колодезь бездонно глубокий, дно его — последняя тайна», — пишет Бердяев [8; с. 369].

Однако, замечает философ, наряду с *положительной* формой свободы, *творчеством*, существует и ее *отрицательная* форма, именуемая *произволом*, ее корни — в грехопадении. Такая свобода лишена цели и содержания, она формальна и пуста, она далека от Бога и тем самым обессилена. Свобода как произвол становится необходимостью. При анализе произведений философа ощущается презрительное отношение Бердяева к необходимости как к чему-то несовместимому с сущностью человека и мира: «Необходимость есть падшая свобода, свобода вражды и распада, свобода хаоса и анархии» [8; с. 374]. Он противопоставляет хаосу мирового пространства космическое состояние Вселенной, состояние иерархической гармонии — оно олицетворяет собой свободу.

Бердяев пишет, что в результате грехопадения людей мертва и мир. Однако здесь есть выход.

Восхождение падшего человека оказывается возможным благодаря явлению Абсолютного Человека. «Искупитель и Спаситель мира расколдовывает и расковывает необходимость. Он — Освободитель. Без Христа-Освободителя мир на веки веков остался бы заколдованным в необходимости и детерминизм навеки был бы прав», — находим у философа [8; с. 375]. Христос-Освободитель является, таким образом, абсолютным источником свободы, ее обязательным условием.

Мыслитель отмечает, что любое общество, любая масса всегда оппозиционны личности. Ни в каком из существующих строев личность не может насладиться своей свободой сполна: ни в обществах, где господствуют старые режимы, ни у коммунистов, ни, тем более, в античеловечном обществе фашистов. Бердяев считает, что государство имеет право несколько ограничить свободу личности, и это приводит к взаимной выгоде. В основе отношений «государство—личность» должны лежать, с одной стороны, любовь, с другой — принуждение и право.

Тема свободы является у мыслителя доминирующей, потому небезосновательно самого Бердяева называют философом свободы.

### Выводы

Философия Новейшего времени являет нам примеры абсолютизации свободы человека (Ф. Ницше, Н. Бердяев). В философии предшествующих периодов по разным причинам (фундаментальность категории судьбы, идеи Божественной Предопределенности) такое видение проблемы было невозможно. Если Ницше, абсолютизируя свободу человека (вернее, «сверхчеловека»), призывает род людской отказаться от идеи Бога и на основании такого нигилизма дать себе (и только себе) в распоряжение собственную волю, то Бердяев, наоборот, видит Христа-Освободителя абсолютным источником свободы, по его мнению, свобода в отдалении от Бога, в греховности превращается в произвол.

Философы Новейшего времени выдвигают ряд понятий, мыслимых в тесной корреляции с понятием свободы. Это то, в чем или посредством чего актуализируется свобода, это — индикаторы свободы, способности самореализации

ее носителя. Для Ницше реализовать свой потенциал означает преодолеть в себе все низменное («человеческое»), возвыситься в своем величии над всем сущим. Свободен не тот, кто сбросил с себя чье-то господство, а тот, кто использует свободу ради достижения цели в соответствии со своей волей. А. Камю видит реализацию свободы в бунте. Бунтующий человек восстает против изъянов и пороков существующего мира, против его абсурдности. Осознание абсурда приводит к бунту, а бунт — к свободе. Согласно Бердяеву, со свободой органично связано творчество. Он противится рационализации творчества, ибо в таком случае ущемляется свобода, а это само по себе противоречиво.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ницше Ф.* Сочинения: В 2 т.: Пер. с нем. / Сост., ред. и автор примеч. К. А. Свасьян. — М.: Мысль, 1996. — Т. 2. — 829 с.
2. *Галеви Д.* Жизнь Фридриха Ницше: Пер. с фр. / Под ред. и с предисл. В. Н. Сперанского. — Рига: Спридитис, 1991. — 271 с.
3. *Мани Т.* Собр. сочинений: В 10 т.: Пер. с нем. / Под ред. Н. Н. Вильмонта, Б. Л. Сучкова; Примеч. Р. Миллер-Будницкой. — М.: Гослитиздат, 1961. — Т. 10. Статьи 1929–1955. — 696 с.
4. *Ницше Ф.* Сочинения: В 2 т.: Пер. с нем. / Сост., ред. и автор примеч. К. А. Свасьян. — М.: Мысль, 1996. — Т. 1. — 829 с.
5. *Камю А.* Бунтующий человек. Философия. Политика. Искусство: Пер. с фр. — М.: Политиздат, 1990. — 415 с.
6. *Камю А.* Творчество и свобода: Сборник: Пер. с фр. / Сост. и предисл. К. Долгова, коммент. С. Зенкина. — М.: Радуга, 1990. — 608 с.
7. *Бердяев Н. А.* Самопознание: Опыт философской автобиографии / Сост., предисл., подгот. текстов, коммент. А. В. Вадимова. — М.: Книга, 1991. — 446 с.
8. *Бердяев Н. А.* Философия свободы. Смысл творчества / Вступ. статья, сост., подгот. текста, примеч. А. В. Полякова. — М.: Правда, 1989. — 607 с.
9. *Бердяев Н. А.* Философия неравенства / Сост., предисл. и примеч. А. В. Полякова. — М.: ИМА-пресс, 1990. — 288 с.
10. *Долгов К. М.* От Киркегора до Камю: Очерки европейской философско-эстетической мысли XX века. — М.: Искусство, 1990. — 309 с.
11. *Мионов В. Н.* Философия истории Фридриха Ницше // *Вопр. философии.* — 2005. — № 11. — С. 163-175.

## 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 учене 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 IO 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 цілковито 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 із 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 словосполучень — 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 кожен 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 establish-

ment. 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 pub-

lished 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 standard 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 points, 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

