

Міжнародний медико-філософський журнал

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY
International Medical and Philosophical Magazine



№ 1 (9)
2007



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

*Читання
В. В. Підвисоцького*

В. М. Запорожан
В. В. Підвисоцький — засновник вищої
медичної школи в Одесі

4

К. Г. Васильєв
Читання В. В. Підвисоцького

6

А. І. Гоженко, Р. Ф. Макулькін
В. В. Підвисоцький — учений і педагог

7

Ю. К. Васильєв, К. Г. Васильєв
В. В. Підвисоцький і І. І. Мечников
(до 150-річчя з дня народження В. В. Підвисоцького)

13

Димитр Ставрев, Іскра Капінчева
Учень В. В. Підвисоцького —
Олександр Федорович Маньковський у Болгарії

15

І. А. Нуштаєв
До історії дискусії про перейменування загальної
патології в патофізіологію

17

*Генетичні аспекти
біології та медицини*

В. М. Запорожан, В. І. Лінніков
Набута і генетичні форми тромбофілій
при передчасному відшаруванні
нормально розташованої плаценти

22

*Методологія
інтегративних процесів*

В. Д. Лук'янчук
Нові шляхи цілеспрямованого пошуку засобів
фармакологічної корекції
екстремальних киснедефіцитних станів

25

Contents

*The Readings of
V. V. Podvisotskiy*

V. M. Zaporozhan
V. V. Podvisotskiy is a Founder of the Higher Medical
School in Odessa

K. G. Vasilyev
The Readings of V. V. Podvisotskiy

A. I. Gozhenko, R. F. Makulkin
V. V. Podvisotskiy is a Scientist and Teacher

K. G. Vasilyev, Yu. K. Vasilyev
V. V. Podvisotskiy and I. I. Mechnikov
(to 150th Anniversary of V. V. Podvisotskiy)

Dimitr Stavrev, Iskra Kapincheva
V. V. Podvisotskiy's Learner
Alexander Fedorovich Mankovskiy in Bulgaria

I. A. Nushtayev
To History of Discussion about Renaming
of General Pathology into Pathophysiology

*Genetic Aspects of
Biology and Medicine*

V. M. Zaporozhan, V. I. Linnikov
Acquired and Genetic Forms of Thrombophilia
at the Premature Separation
of the Normally Implanted Placenta

*Methodology
of Integrative Processes*

V. D. Lukyanchuk
The New Ways of Expedient Research of Drugs for
Pharmacological Correction of
Extreme Oxygen Deficiency Conditions



Онто- і філогенез

А. Г. Гулюк, Н. А. Борченко
Особливості загоєння кісткової рани
та інтеграції внутрішньокісткового імплантата
в умовах експериментального
системного остеопорозу у тварин різного віку

30

Н. М. Рожковська, В. О. Ситнікова
Позаплацентарні оболонки в нормі,
при гіпоксії плода і затримці його розвитку

38

Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми

С. П. Польова
Анемія як фактор ризику ускладнень вагітності
у жінок, хворих на туберкульоз

41

Патологічні стани й сучасні технології

Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький,
В. С. Лапай, У. Б. Яковина
Стан інтерфероногенезу у хворих
на хронічний гепатит В та його корекція

46

В. Г. Чернявський
Сучасні підходи до діагностики
хронічних обструктивних захворювань легень

49

Д. А. Олійник
Вплив озонотерапії на показники ліпідів крові
при комплексному лікуванні хворих
на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом

56

В. В. Годован, В. Й. Кресюн,
Патогенетичні механізми гепатозахисної дії
нових похідних нікотинової кислоти і нікотинамід

61

Соціальні та екологічні аспекти існування людини

Ф. К. Сандерс
Житлова політика і суспільство:
голландська перспектива

69

Г. Ф. Генделека
Зростання поширеності
цукрового діабету 2-го типу у світі:
чи можливо приборкати епідемію?

78

Людина і суспільство

Промова, проголошена
Його Високопреосвященством
Високопреосвященішим Агафангелом,
Митрополитом Одеським і Ізмаїльським
на засіданні Вченої ради в Одеському державному
медичному університеті на церемонії присудження
йому звання «Почесний доктор»
20 лютого 2007 року

83

Onto- and Phylogenesis

A. G. Gulyuk, N. A. Borchenko
Peculiarities of Bone Wound Healing and
Endo-osseous Implant Integration on
Experimental Systemic Osteoporosis
in Animals of Different Age

N. M. Rozhkovska, V. O. Sitnikova
Extraplacental Membranes in Norm, in Fetal Hypoxia
and in Intrauterine Growth Restriction of Fetus

Reproduction. Medical, Ethic, and Social Problems

S. P. Poliova
Anemia as a Risk Factor of Complications of
Pregnancy in Women Afflicted with Tuberculosis

Pathological States and Modern Technologies

E. V. Nikitin, K. L. Servetsky,
V. S. Lapay, U. B. Yackovina
State of Interferonogenesis in the Patients
with Chronic Hepatitis B and its Correccion

V. G. Chernyavsky
Modern Approaches to Diagnosis of
Chronic Obstructive Pulmonary Disease

D. A. Oliynyk
Influence of Ozonotherapy on Parameters of Lipids of
Blood at Complex Treatment of Patients with Essential
Hypertension with Metabolic Syndrome

V. V. Godovan, V. Y. Kresyun
Pathogenetic Mechanisms of Hepatoprotective Action of
New Derivative of Nicotinic Acid and Nicotinamide

Social and Ecological Aspects of Human's Existance

F. C. Sanders
Housing Policy and Community:
a Dutch Perspective

G. F. Gendeleka
The Incidence of Type 2 Diabetes is
Dramatically Increasing —
Can we Stop the Rising Incidence of Diabetes?

Person and Society

The Speech Delivered by
His Grace Right Reverend Agafangel,
the Metropolitan of Odessa and Izmail
at the Conference of the Academic Council at the
Odessa State Medical University during the
Ceremony of awarding him
a title the "Honoured Doctor"
on 20th of February, 2007

О. Г. Попов Професор Євген Олександрович Успенський	86	O. G. Popov Professor Evgen Oleksandrovich Uspenskiy
С. В. Калінчук, М. Р. Баязітов, Г. М. Тяпкін Динамічні функціональні взаємовідношення між показниками роботи системи охорони здоров'я регіонального рівня	88	S. V. Kalinchuk, M. R. Bayazitov, G. M. Tyapkin Dynamic Funtional Interrelation between Indices of the Work of the Health Care Regional System
О. В. Філіпцова, О. Л. Луценко, Л. О. Атраментова, Дослідження фізичної, непрямої та вербальної агресивності у представників різних поколінь	95	O. V. Filiptsova, O. L. Lutsenko, L. O. Atramentova Physical, Indirect and Verbal Aggression Research in Different Generations

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 7 від 1.02.2007 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, 2007

Адреса редакції: 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2 Телефони: (048) 728-54-32 (048) 723-54-58 (048) 723-29-63 (048) 723-49-59	Редактор випуску В. М. Попов Літературні редактори і коректори Т. М. Ананьєва, А. А. Гречанова, Р. В. Мерешко, О. В. Титова, О. М. Фащевська Художній редактор О. А. Шамшуріна Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет В. М. Попов, О. А. Шамшуріна, А. В. Попов, Р. О. Рудченко Поліграфічні роботи І. К. Каневський
Журнал зареєстровано у Державному комітеті інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 4802 . Підписано до друку 21.05.2007. Формат 60x84/8. Папір письмовий. Обл.-вид. арк. 14,0. Тираж 300. Зам. 965. Видано і надруковано Одеським державним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001. Передплатні індекси: для підприємств та організацій — 08210 , для індивідуальних передплатників — 08207	

В. В. ПОДВЫСОЦКИЙ — ОСНОВАТЕЛЬ ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ В ОДЕССЕ

Удачное устройство нового рассадника медицинских сил в нашей, столь бедной медицинской помощью, Родине — его большая заслуга.

И. П. Павлов.

Речь на похоронах В. В. Подвысоцкого

Новороссийский (Одесский) университет был открыт в 1865 г., но потребовалось еще 35 лет, чтобы в его составе появился медицинский факультет. Исключительную роль в его организации сыграла деятельность его первого декана и фактически создателя профессора Владимира Валериановича Подвысоцкого, 150-летие со дня рождения которого мы сейчас отмечаем.

В 1899 г. В. В. Подвысоцкий был введен в состав строительной комиссии по сооружению зданий открываемого в Одессе медицинского факультета Новороссийского университета.

В формулярном списке, находящемся в личном деле В. В. Подвысоцкого в Одесском областном архиве, рукою самого Подвысоцкого записано: «1899 г. — поездки в Одессу для участия в работе строительной комиссии по устройству медицинского факультета».

18 апреля 1900 г. по предложению Министра просвещения профессор В. В. Подвысоцкий был переведен в Новороссийский университет и через 12 дней по приезде в Одессу, 1 мая 1900 г., назначен деканом медицинского факультета. После назначения на должность декана у Владимира Валериановича, кроме обязанностей по строительству, появляются хлопоты по организации приема студентов, приглашению профессоров, составлению учебных планов, расписания и др. А уже 16 мая 1900 г. В. В. Подвысоцкий подготовил объявление о приеме студентов на 1-й курс медицинского факультета.

Первая лекция на новом факультете университета была прочитана 1 сентября 1900 г., и этот день можно считать началом высшего медицинского образования в Одессе. Деятельность декана Подвысоцкого в этот период была чрезвычайно насыщенной и многообразной. Продолжалось строительство клинических корпусов, мно-



Владимир Валерианович Подвысоцкий

го времени занимала работа по руководству факультетом и, кроме того, ректор обратился к попечителю Одесского учебного округа с письмом, в котором предлагал, чтобы профессор Подвысоцкий временно взял на себя чтение курса гистологии. Попечитель не возражал — и В. В. Подвысоцкий согласился.

Несмотря на столь большое количество обязанностей, Владимир Валерианович успешно решает все возникающие вопросы. Он составляет объяснительную записку по поводу ведения прак-

тических занятий по естественным предметам на 1-м курсе медицинского факультета. Эта записка, по существу, стала программным руководством по организации учебного процесса. В. В. Подвысоцкий очень обоснованно и четко формулирует положение о необходимости лабораторных занятий по естественным наукам. Совершенно справедливо отмечает, что занятия в лаборатории вырабатывают «наблюдательность и пытливость в молодом человеке». Он подчеркивает необходимость изучения яиц гельминтов, простейших в курсе зоологии, грибов и бактерий — ботаники, аппаратуры — в курсе физики. В заключении записки он пишет, что введение таких практических занятий на медицинском факультете — дело государственной важности. Обращает на себя внимание и стремление ученого развить у студентов интерес к прошлому медицинской науки, к ее истории. Для этой цели он направляет в строительный комитет список ученых, имена которых должны быть высечены на фасаде главной медицинской лаборатории. Это фамилии 20 ученых-естествоиспытателей и медиков. Первым в списке был Л. С. Ценковский.

Важным результатом деятельности В. В. Подвысоцкого в Одессе было укомплектование штатов медицинского факультета профессорско-преподавательским составом. Стараниями Владимира Валериановича для преподавания на кафедрах факультета были подобраны высококвалифицированные преподаватели, многие из которых внесли заметный вклад в развитие отечественной медицинской науки.

К концу 1904 г. кафедры медицинского факультета были в основном укомплектованы. Из года в год расширяется учебная база факультета, растут фонды библиотеки, улучшается оборудование кабинетов и лабораторий, быстро увеличивается число студентов. На 1 января 1902 г. на медицинском факультете обучалось 178 студентов, в 1903 г. — 290, а в 1904 г. — 428 человек.

Вместе с профессором В. В. Подвысоцким переезжает в Одессу и издаваемый им научный журнал «Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии», и Владимир Валерианович по-прежнему затрачивает много сил и времени на редактирование и издание этого журнала. Кроме того, в 1902 г., после смерти известного отечественного ученого В. А. Манассина — редактора и издателя журнала «Врач», по предложению издательской фирмы К. Л. Реккер, его редактором становится В. В. Подвысоцкий. «Врач» был переименован в «Русский врач» и выходил по прежней программе, лишь с некоторыми небольшими добавлениями.

По приезду в Одессу профессор В. В. Подвысоцкий избирается председателем Одесского бальнеологического общества.

Владимир Валерианович с присущей ему энергией включается в деятельность этого общества. По его предложению заслушиваются и обсуждаются предложения, связанные с улучшением курортного дела в Одессе и, в частности, с деятельностью грязелечебниц на Хаджибейском, Куяльницком и Сухом лиманах.

В 1903 г. члены Одесского общества участвуют в работе Второго Всероссийского съезда специалистов по климатологии, гидрологии и бальнеологии. Делаются попытки объединить деятельность общества бальнеологов с работой других обществ и обсуждается возможность проведения очередного съезда бальнеологов в Одессе.

Владимир Валерианович по-прежнему часто выезжает за границу. В 1900 г. на XIII Международном съезде врачей в Париже его избирают почетным председателем, а в 1901 г. университет командировал В. В. Подвысоцкого в Германию на юбилей немецкого ученого Рудольфа Вирхова. В то же время, в условиях надвигающейся революции и, начиная с 1900 г., почти ежегодно возобновляющихся студенческих волнений, положение В. В. Подвысоцкого как администратора значительно осложняется и, как пишет А. Ф. Маньковский, «мало-помалу в глазах всего студенчества светлый образ Владимира Валериановича как ученого, превосходного профессора и доброго отзывчивого человека вытесняется представлением о нем как о сухом черством администраторе...». И более того, личность Подвысоцкого для большинства студентов начинает как бы совмещаться с личностью ректора университета профессора Ф. Н. Шведова, — по рассказам современников, действительно весьма сухого и строгого администратора. Отчуждение студентов болезненно воспринималось Владимиром Валериановичем, привыкшим к их вниманию и симпатиям. К этому добавился и явный раскол среди профессорско-преподавательского состава университета и медицинского факультета.

«Начавшийся в 1904 году раскол, — пишет А. Ф. Маньковский, — впоследствии разделивший весь университет — профессоров, младших преподавателей и студентов на два противоположных и весьма враждебно относящихся друг к другу лагеря, — этот раскол причинял неприятности Владимиру Валериановичу, который будучи чужд всего, что не имело близкого отношения к науке, не примкнул ни к одному из партийных течений...» Непокойно было и в ближайшем окружении В. В. Подвысоцкого. Один из ближайших его учеников, Лев Александрович Тарасевич, очень похожий на учителя яркостью и самобытностью своего таланта, избирается председателем «Союза младших преподавателей» — явно левого толка, в то время как другой, не менее близкий ученик, профессор А. Ф. Маньковский, и боль-

шинство профессоров, приглашенных Подвысоцким в Одессу, занимали противоположные позиции. Владимир Валерианович буквально разрывался между ними, не имея сил ни примирить их между собой, ни согласиться с ними. Вот почему, когда в середине 1905 г. В. В. Подвысоцкий получает приглашение стать заведующим кафедрой экспериментальной медицины в Петербурге, он сразу принимает это приглашение и покидает Одессу.

Несмотря на то, что ученый В. В. Подвысоцкий уехал из нашего города, те основы движения отечественной медицины к передовым рубежам

мировой науки, идеи созидания, творческого подхода к любой работе сохранялись и передавались из поколения в поколение до наших дней. Мы — наследники основателя высшей медицинской школы в Одессе — стремимся развивать начатое Владимиром Валериановичем в начале XX века дело. Достижения научной и педагогической работы сотрудников нашего университета периодически заслушиваются на «Чтениях В. В. Подвысоцкого», что является лучшим памятником Великому ученому.

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

ЧТЕНИЯ В. В. ПОДВЫСОЦКОГО



Открытие четвертых чтений В. В. Подвысоцкого

В течение пяти лет в Одессе проводились чтения памяти В. В. Подвысоцкого, организованные Одесским научным историко-медицинским обществом и кафедрой общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета. Первые чтения В. В. Подвысоцкого состоялись 11 июня 2002 г., вторые — в июне 2003 г., третьи — в мае 2004 г. и четвертые — в мае 2005 г. Однако все эти заседания проводились с ограниченным числом участников и докладчиков, исключением стали четвертые чтения, когда в программе заседаний прозвучали

доклады историков медицины из Москвы, Киева, Саратова и где с содержательным докладом выступил академик РАМН Г. А. Крыжановский. И только пятые чтения, состоявшиеся 25 мая с. г., стали подлинно международным собранием историков медицины. Доклады, прозвучавшие на чтениях, были объединены одной темой — жизнь и деятельность Владимира Валериановича Подвысоцкого (1857–1913), выдающегося отечественного ученого-патолога и основателя медицинского факультета Новороссийского (Одесского) университета.

С первым докладом выступил профессор А. И. Гоженко (Одесса), обосновавший связь современных проблем патологической физиологии с научным наследием В. В. Подвысоцкого. Эту же мысль последовательно развивала в докладе группа авторов — Г. А. Петров, М. Глезер, С. В. Грачев, И. А. Асташкин из Москвы.

Следующий доклад — «Загадка научной школы В. В. Подвысоцкого» (К. Г. Васильев, А. И. Гоженко, Одесса) — был полностью посвящен основной теме чтений. Докладчики утверждали, что главная особенность научной школы Подвысоцкого — не теория и новый метод исследования, а позиция создателя и руководителя школы. В. В. Подвысоцкий бесспорно признавал и ценил концепцию нервизма в отечественной медицинской науке и труды ее наиболее крупных представителей (об этом свидетельствуют воспоминания И. П. Павлова), но Владимир Валерианович и представители его школы не признавали гегемонии этой концепции. Их труды были как бы антитезисом господствующей в отечественной медицине идее нервизма — и в этом состоит оригинальность и значение научной школы В. В. Подвысоцкого для формирования и развития отечественной медицинской науки конца XIX и первых десятилетий XX столетия.

С блестящим докладом выступила профессор В. Войткевич-Рок (Вроцлав, Польша), которая напомнила о вековых польско-украинских связях в области медицины и рассказала о деятельности первых профессоров-патологов на медицинском факультете университета св. Франциска во Львове.

Искра Капинчева (Варна, Болгария) рассказала о деятельности ученика В. В. Подвысоцкого — А. Ф. Маньковского в Болгарии, куда он эмигрировал из советской России.

Профессор С. П. Рудая (Киев) посвятила свой доклад деятельности известного отечественного ученого Г. Н. Минха в Киеве, в годы обучения там В. В. Подвысоцкого, указав на влияние, которое оказал Владимир Валерианович на формирование будущего исследователя.

С обстоятельным докладом «В. В. Подвысоцкий в Санкт-Петербурге» выступил директор музея НИИ экспериментальной медицины РАМН, кандидат биологических наук Ю. П. Голиков (Санкт-Петербург). Он привел ряд новых фактов о научной и общественной деятельности В. В. Подвысоцкого и его роли в развитии экспериментальной медицины в России.

Профессор О. И. Сукманский (Одесса) в докладе «В. В. Подвысоцкий о здоровье и болезни» отметил, что Владимир Валерианович всегда подчеркивал связь и единство физиологического и патологического, здоровья и болезни и в то же время четко определял внутренние и внешние критерии качественного отличия состояний здоровья и болезни.

Тема — жизнь и деятельность В. В. Подвысоцкого освещалась также в сообщениях Л. В. Герасимовой и Ю. К. Васильева, основанных на планируемых ими кандидатских диссертациях.

Все выступившие на заседании отметили нужность и важность регулярного проведения чтений памяти В. В. Подвысоцкого, так как подобные собрания стимулируют изучение не только научного наследия великого ученого, но и истории отечественной патофизиологии и, следовательно, способствуют развитию ее теоретических основ.

*К. Г. Васильев,
д-р мед. наук, проф.*

УДК 61:378(477.74-25)(092)

А. И. Гоженко, д-р мед. наук, проф.,
Р. Ф. Макулькин, д-р мед. наук, проф.

В. В. ПОДВИСОЦКИЙ — УЧЕНЫЙ И ПЕДАГОГ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 61:378(477.74-25)(092)

А. І. Гоженко, Р. Ф. Макулькін
В. В. ПІДВИСОЦЬКИЙ — УЧЕНИЙ І ПЕДАГОГ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Показана наукова і педагогічна діяльність видатного вченого В. В. Підвисоцького (1857–1913). Наведено відгуки вчених про лекторські здібності та наукові напрямки В. В. Підвисоцького.

Ключові слова: В. В. Підвисоцький, історія.

UDC 61:378(477.74-25)(092)

A. I. Gozhenko, R. F. Makulkin
V. V. PODVISOTSKIY IS A SCIENTIST AND TEACHER

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

It is established scientific and pedagogic activities of V. V. Podvisotskiy as a great scientist (1857–1913). Comments of scientists about the lector's ability and scientific directs of V. V. Podvisotskiy are presented.

Key words: V. V. Podvisotskiy, history.

Жизнь и деятельность выдающегося отечественного ученого Владимира Валериановича Подвысоцкого (1857–1913) описывается в ряде работ. Однако до сих пор не получила еще должной оценки его педагогическая деятельность и ее связь с плодотворной научной работой.

По отзывам всех, знавших его, Владимир Валерианович был блестящим лектором и талантливым педагогом. «Выдающийся ученый, необычайно проникательный тонкий аналитик, блестящий лабораторный работник, — пишет В. И. Цедербаум, — он был и совершенно исключительный педагог» [1].

В преподавании В. В. Подвысоцкий придерживается тенденций, созданных великими русскими естествоиспытателями Л. С. Ценковским, И. М. Сеченовым, И. И. Мечниковым. Он не ограничивался сухим изложением фактического материала, а вдохновенно, увлекательно импровизировал и за подробностями и конкретными фактами отсылал слушателей к книге.

По мнению А. Ф. Маньковского, секрет огромного успеха, каким пользовались лекции профессора Подвысоцкого, заключался не только в его простой, доступной пониманию, живой и вдохновенной речи, но и в богатстве содержания его сообщений. Он не только преподавал материал, предусмотренный программой читаемого курса, но и всегда делал экскурсии в область соседних с общей патологией медицинских наук. Постоянно проводя научные исследования по различным вопросам патологии и следя за литературой, ученый всегда был в курсе важнейших научных открытий и никогда не пропускал случая поделиться со своими слушателями знаниями об этих открытиях и новых научных теориях. «Если сегодня появлялось что-нибудь новое в науке, то оно завтра же будет сообщено на лекции», — отмечал Ф. Г. Яновский [2]. В то же время лекции В. В. Подвысоцкого не были перегружены мелкими фактами и деталями, он умел выбрать главное, создающее фундамент науки, а приводя новые данные, всегда высказывал и собственный взгляд на них. Б. В. Дмитриев пишет, что он «читал как бы философию медицины» [2]. Во время лекции в аудитории были расставлены несколько десятков микроскопов с прекрасными микроскопическими препаратами. Великолепный художник, он, читая лекции, сам рисовал на доске микропрепараты.

Д. К. Заболотный, слушавший его лекции в Киевском университете, в своих воспоминаниях пишет: «Осенью 1891 г. впервые пришлось мне увидеть и услышать Владимира Валериановича на его лекции по общей патологии в аудитории, помещавшейся во дворе анатомического театра. На окнах были выставлены микроскопы с препаратами. В. В. в традиционном грубом фартуке почти бегом вошел из лаборатории через боковую дверь на кафедру и начал скоро говорить свою лекцию, поминутно обращаясь к доске для записывания наиболее существенного и зарисовывания цветным карандашом схем микроскопических препаратов. Через минуту вся доска была исписана; затем все стиралось фартуком, если не попадалась губ-

ка, писалось, рисовалось снова. К концу лекции костюм, нередко и лицо лектора оказывались измазанными мелом; лекция, казалось, обрывалась на самом интересном, и слушатели нехотя оставляли аудиторию и гудящим роем окружали лектора, задавая различные вопросы относительно приобретенного и продуманного... Лекции по общей патологии обычно не пропускались ни профессором, ни слушателями» [1].

А. Ф. Маньковский рассказывает, как в 1890 г. Владимир Валерианович, читая необязательный курс бактериологии для желающих, между прочим сообщил слушателям о только что опубликованном открытии Р. Коха — туберкулине. При этом он пообещал, что на следующей лекции изложит сущность этого, взволновавшего весь мир, открытия.

Каково же было изумление, когда на обещанной лекции он не смог начать ее чтение, так как аудитория, где поочередно читались гистология и общая патология, оказалась переполненной. Студенты стояли и в коридоре, и на лестнице, ведущей в аудиторию. На лекцию пришли не только студенты, записавшиеся на курс бактериологии, но и все студенты 3-го курса, а также и медики других курсов, и многие студенты немедицинского факультета. По просьбе собравшихся, Владимир Валерианович перешел в большую аудиторию анатомического театра, здание которого находилось в том же дворе. Но и эта аудитория не смогла вместить и четвертой части всех собравшихся студентов.

«Как теперь вижу, — пишет А. Ф. Маньковский, — многочисленную толпу, стоявших в аудитории (сесть было некуда вследствие тесноты): стояли на столах и на сидениях парт, стояли на окнах, на дровах, сложенных грудками у печей, на перилах амфитеатра, на выступах стен и печей. С разгоревшимися лицами, со сверкавшими блеском надежды и увлечения глазами слушала молодежь своего учителя, а в длинных коридорах здания «анатомического театра», в вестибюле и во дворе до самых ворот стояла густой стеной многочисленная толпа жаждавших послушать и не попавших в аудиторию. За невозможностью протиснуться туда, толпа эта глухим ропотом выражала свое огорчение. Но это не помешало ей устроить бурные овации вынесенному на руках из аудитории при громе аплодисментов Владимиру Валериановичу. А наиболее шумных пределов достигли эти овации тогда, когда В. В., несомый на руках, громко объявил, что он еще раз прочтет ту же лекцию для тех, кому в этот раз не удалось ее услышать».

С разрешения ректора В. В. Подвысоцкий был вынужден дважды выступить с той же лекцией, вначале в огромном актовом зале университета, вмещавшем свыше 1000 человек, а затем в столь же большой XIV аудитории.

По мнению слушавших лекции и выступления В. В. Подвысоцкого, их успеху, прежде всего, способствовала горячая, почти фанатичная вера лектора в свое дело. «Его речь была необыкновенно увлекательной, живой, до стремительности пылкой,

полной фактического содержания и какой-то фантастической веры в науку», — вспоминает один из учеников В. В. Подвысоцкого, О. И. Бронштейн [2].

Очень своеобразно Подвысоцкий принимал экзамены. В присутствии полной аудитории одновременно опрашивал 5–6 человек, главным образом по основам общей патологии. В течение 1–2 мин задавал до 10–12 вопросов по всему курсу патологии. Как пишет О. И. Бронштейн, сдать такой экзамен без соответствующей подготовки невозможно.

Педагогическая деятельность профессора В. В. Подвысоцкого не ограничивалась рамками чтения лекционного курса. Как пишет один из учеников Подвысоцкого, Л. А. Зильберберг, смысл существования кафедры педагог видел в развитии лабораторной научной работы. У него был удивительный дар угадывать склонность студентов к научной деятельности. Ученый не любил дилетантов в науке. С другой стороны, видя усердие своих учеников, всячески их поощрял, поддерживал в случае неудачи. У него не было ревности к успехам учеников, наоборот, Владимир Валерианович делал все, чтобы помочь им выдвинуться.

Перед всеми, кто впервые вступает на кафедру в высшей медицинской школе, всегда возникает вопрос: как читать лекции, по написанным уже учебным руководствам или самому составлять текст лекции? Большинство идут по проторенной дорожке и, не мудрствуя лукаво, повторяют то, что было сказано до них, и только люди одаренные, чувствующие в себе силы и имеющие достаточный запас знаний, выбирают второй путь и составляют собственные руководства по читаемому предмету, затрачивая на это много сил и времени. Так поступил и Владимир Валерианович, начиная чтение курса общей патологии на медицинском факультете в Киеве. На подготовку нового полного курса общей и экспериментальной патологии у него ушло более трех лет, и в 1891 г. выходит из печати первый том «Основы общей патологии. Руководство по изучению физиологии больного человека» (В. В. Подвысоцкий, С.-Петербург, Изд-во К. Л. Риккера).

Руководство состоит из введения и пяти больших разделов. Во введении автор определяет место общей патологии среди других медицинских наук и методы исследований, используемые в этой науке. Затем следует раздел «Общая нозология, или учение о болезнях вообще». Болезнь определяется В. В. Подвысоцким как «совокупность явлений в организме, составляющих результат действия на него какой-либо вредной, нарушающей его отправление причины» [2]. И далее: «Болезнь есть реакция организма на известное внешнее влияние...» [1]. Поэтому строго научное понятие о болезни складывается «во-первых, из знания причин болезни, во-вторых, из знания морфологических и химических изменений заболевших частей, и в третьих, из знаний патологических нарушений отправления как пораженных частей, так и всего организма».

Центральное место в руководстве занимает второй раздел «Общая этиология или учение о происхождении и о причинах болезней». Автор выделяет:

А. причины болезни внешние и Б. причины болезни внутренние. К первым относятся: 1. Нарушения физиологического состава и условий внешней среды в количественном отношении. 2. Нарушения физиологического состава и условий внешней среды в качественном отношении. К ним относятся «действие болезнетворных неорганизованных агентов» и «действие болезнетворных организованных агентов — животных и растительных паразитов».

К причинам болезней внутренних принадлежат: 1. Влияние наследственности. 2. «Действие неизвестных ненормальных условий утробного и внеутробного роста тканей и органов».

Третий раздел, занимающий в руководстве наибольшее место, называется «Патология крови и кровообращения, лимфы и лимфообращения». Здесь разбираются такие вопросы, как местные расстройства кровообращения: гиперемия, артериальная гиперемия (симптомы и последствия) и венозная (симптомы, признаки, последствия), местная анемия или ишемия, кровотечения (причины, признаки, последствия); тромбоз (сущность, причины, виды и судьба тромба, последствия тромбоза и его признаки, общая терапия); эмболия (происхождение, виды, последствия) и геморрагический инфаркт (сущность инфаркта, его происхождение, судьба).

Общие расстройства кровообращения: 1. Патологическая физиология сердца (расстройства внутрисердечного кровообращения, частоты сердечных сокращений и силы сокращений). 2. Патологическая физиология артериальной системы. 3. Расстройства кровообращения от бездеятельности произвольных мышц, ослабления дыхательных движений, перемены положения тела.

В особый подраздел выделена «Патологическая физиология крови». А. Расстройства в количестве кровяной ткани (полнокровие, общее и острое малокровие). Б. Расстройство в качественном составе крови (хронические заболевания крови). Это то, что мы относим сейчас к гематологии, — крупный и самостоятельный раздел медицинской науки. Здесь автор разбирает сведения о составе кровяной плазмы; «расстройства в жизни белых кровяных шариков» (лейкемия, острая лейкемия, псевдолейкемия); «расстройства в жизни красных кровяных шариков» (количественная аномалия, изменения в морфологии и изменения в содержании гемоглобина, хлороз). В виде приложения к этому подразделу дается небольшая глава «Возрождение крови: возрождение белых кровяных шариков и возрождение красных кровяных шариков».

В заключении третьего раздела разбирается патология лимфообращения и лимфы. Рассматривая лимфу как «выделения из крови», автор рассматривает такие вопросы, как условия образования и движения лимфы в организме человека, расстройства в образовании и движении лимфы, отеки (анатомические изменения, последствия и исход).

Четвертый раздел посвящен гистологии (патология клеток и тканей). Сюда автор относит регрессив-

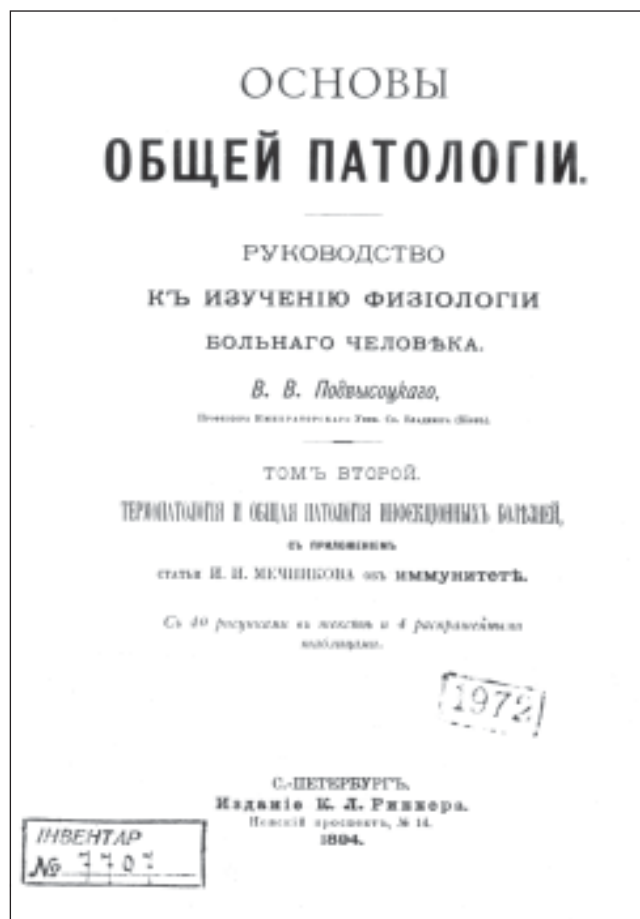
ные расстройства питания (атрофические процессы): количественные, или простые, атрофии и качественную атрофию, или перерождение. Особое внимание уделяется последней, здесь выделяются: белковые, или альбуминоидные, перерождения, углеводное перерождение, жировое перерождение и пигментные атрофии. Особо в четвертом разделе выделено «отложение порошковатых веществ и нерастворимых солей», омертвление и возрождение. К первым отнесено всевозможное отложение солей и образование конкрементов или камней. В главе «Омертвления» разбираются вопросы: причины и виды омертвления, сухое и влажное омертвление, течение и исход, а также учение о гниении, под которым автор понимал «вызванное бактериями разложение мертвых органических веществ, сопровождающееся образованием вонючих газообразных продуктов». В виде приложения к этой главе рассматривались вопросы прогрессивного расстройства питания (гипертрофические процессы).

В отдельной главе рассматривается проблема возрождения (регенерации). Это небольшая глава, содержащая, главным образом, материалы собственных исследований автора, и тут же небольшое, но очень важное приложение — о пересадке тканей и глава «Опухоли». Автор дает определение и классификацию опухолей, а также описывает внешний вид, очертания и формы опухолей.

Пятый, и последний, раздел посвящен воспалению. Под воспалением В. В. Подвысоцкий понимал «сложный патологический процесс, представляющий собою реакцию живых тканей на известные силы раздражения и складывающийся из нарушений питания и функций как самой ткани (регрессивные и прогрессивные изменения), так и сосудистой системы (главным образом малых вен и капилляров); центром тяжести всех этих расстройств является гиперемия и выхождение из сосудов форменных элементов крови и ее плазмы» [1]. Дальше следует обзор явлений при воспалении со стороны сосудистой системы и паренхимы. Говоря о причинах воспаления, автор выделяет механические, термические, химические и биологические причины, понимая под последними действие на ткани живых паразитических существ. В главе «Классификация воспаления» предлагается различать их по форме и свойству экссудата (серозные, фибриновые, гнойные и геморрагические воспаления) и по локализации. В разделе описываются симптомы воспаления и пять его классических признаков: краснота, опухание, боль, жар и расстройство функции.

В конце каждого раздела руководства приведен подробный перечень литературы по каждому из рассмотренных вопросов. Книга иллюстрирована многочисленными цветными рисунками и схемами.

Второй том «Основ общей патологии» (рисунков) вышел в 1894 г., через два года после изда-



Титульный лист второго тома
«Основ общей патологии»

ния первого тома. В предисловии В. В. Подвысоцкий по этому поводу пишет: «Происшедшее опоздание объясняется самим содержанием настоящей книги, именно новизною систематического изложения входящих в нее глав». И далее указывается, что потребовалось затратить много усилий для систематизации «накопившегося в последние годы громадного фактического материала по таким предметам, как инфекционные болезни, яды бактерий и проч.». Второй том содержит два раздела: «Термопатология с учением о лихорадке» и «Общая патология бактериальных, плесневых и споровиковых инфекционных болезней». В конце книги находятся три приложения. Первое из них посвящено учению об иммунитете и написано И. И. Мечниковым. «Я не счел себя вправе делать какие-либо прибавления к этой главе, — пишет В. В. Подвысоцкий, — и оставил ее без изменений» [3]. Второе приложение посвящено паразитарным заболеваниям, вызываемым плесневыми грибами, — актиномикозу и третье — инфекционным заболеваниям, вызываемым «споровиками», к ним автор отнес малярию, или «болотную лихорадку», и «техасскую лихорадку».

Первый раздел (термопатология) начинается со вступительной главы с обзором данных о «термопа-

тологии», затем следуют отдельные главы об охлаждении, перегревании (солнечный удар) и учении о лихорадке. Существенное значение имеет глава «Лихорадка». «Под лихорадкой, — пишет автор, — следует разуместь не какую-либо определенную болезнь, но сочетание различных расстройств, сопровождающееся независимым от внешней температуры перегреванием всего организма». Далее следует симптоматология «лихорадочного процесса» с описанием отдельных признаков лихорадки: расстройства теплотворения и теплорегуляции и анализ температурных кривых, расстройство кровообращения, пищеварительной функции, дыхания, нервной системы, изменения со стороны деятельности почек.

Особо тщательно рассматривается обмен веществ при лихорадке, его количественные и качественные изменения (азотистый, газовый, минеральный обмены), а также этиология лихорадки. По этому поводу автор пишет: «...будучи, в противоположность воспалению, не местной реакцией отдельной части тела, но общей реакцией всего организма», лихорадка имеет «интоксикационное происхождение, другими словами, все лихорадки являются болезнями отравления». И далее: «В громадном большинстве случаев врачу приходится иметь дело с микробными лихорадками, так как таковыми оказываются все инфекционные болезни, вызываемые токсинами, которые вырабатываются обильно размножающимися в теле микробами» [3].

В заключительной части раздела, посвященного термопатологии, В. В. Подвысоцкий, возвращаясь к аналогии лихорадки с воспалением, указывает, что она «подобна воспалению, представляющему собой местную, во многих случаях спасительную реакцию живых тканей на подействовавший на них вредный агент, и лихорадка оказывается в большем числе случаев спасительным приспособлением центральной нервной системы по отношению к попавшим в кровеносную систему токсинам» [3]. При этом автором отмечается, что еще в XVII–XVIII столетиях многие врачи (Сталь, Сиденгайм, П. Франк и др.) смотрели на повышение температуры как на благодетельный акт самозащиты пораженного болезнью организма.

Большую часть книги занимает второй раздел — «Общая патология инфекционных болезней». Он состоит из введения с обоснованием паразитарной теории инфекционных болезней и историческим очерком развития учения о живом заразном начале и глав: «Биология болезнетворных бактерий», «Распространение патогенных бактерий в природе», «Способ заражения бактериями и место проникновения их в ткани», «Изменения, производимые бактериями в тканях». Классификация инфекционных болезней с кратким очерком их патогенеза и бактериологии рассматривается в главе «Изменения, претерпеваемые бактериями в организме, в связи с вопросом о выздоровлении от инфекционных болезней». Сейчас большая часть этих сведений оказалась

в руководствах по микробиологии и инфекционным болезням, но сто лет назад, когда в списке медицинских наук, преподаваемых в высшей школе, их еще не существовало, все это относилось к области общей патологии. В то же время, сравнивая руководство В. В. Подвысоцкого с руководствами по общей патологии его предшественников, нужно сказать, что никто из них не уделял так много внимания инфекционным болезням, и тем более бактериологии, как он. Собственно говоря, микробиология вводится в отечественную общую патологию именно профессором В. В. Подвысоцким, а следующий шаг сделал его ученик и последователь Л. А. Тарасевич, выпустивший в 1908 г. учебник «Общая патология. Введение в изучение физиологии больного организма» и в 1912–1915 гг. издавший трехтомное руководство для студентов и врачей «Медицинская микробиология».

Во введении к этому разделу В. В. Подвысоцкий пишет: «С точки зрения этиологического принципа патологии, глава об инфекционных болезнях представляется одной из наиболее точно обработанных. Причина, возбудитель болезни, оказывается здесь хорошо известным» [4]. Причем область «общей патологии инфекционных болезней» ученый понимает очень широко, включая в нее и изучение морфологии и физиологии патогенных микроорганизмов, и их распространение в природе, и способы заражения ими человека. В соответствии с этим, следующие большие главы посвящены биологии болезнетворных микробов и их распространению в природе. Здесь подробно рассказывается о морфологии и физиологии бактерий, о продуктах их жизнедеятельности и особо о токсинах. Говоря о распространении патогенных бактерий в природе, автор допускает, что «одни из болезнетворных бактерий находятся во внешней среде и, при удобных условиях влажности и теплоты, охотно живут здесь и размножаются», поэтому источником для заболевания инфекционными болезнями может служить внешняя среда, т. е. «воздух, вода, пища, почва и все окружающие ... предметы». Бесспорный интерес вызывает глава «Способ заражения бактериями и место проникновения их в ткани». Сейчас этими вопросами занимается эпидемиология, однако нужно сказать, что В. В. Подвысоцкий понимал под «способом заражения» нечто иное, чем то, что вкладывает в это понятие современная эпидемиология, и речь идет не о механизме заражения, а о проникновении патогенных микробов через кожу и слизистые человека. При этом автор приходит к выводу, что проникновение бактерий через неповрежденную кожу мало вероятно и «что главным местом вхождения бактерий в ткани служат слизистые оболочки дыхательной и пищеварительной трубки».

Ученый предлагает также свою классификацию инфекционных болезней. Наиболее рациональным основанием для этого он считает патогенетический

принцип. Согласно этому принципу, все инфекционные болезни были разделены на две группы:

1) болезни, обнаруживающиеся и местными изменениями, и общими явлениями интоксикации;

2) болезни, обнаруживающиеся преимущественно одним общим явлением — интоксикацией.

Первая группа в свою очередь подразделялась на три подгруппы:

а) болезни с преобладанием дегенеративно-некротических изменений. Сюда были отнесены: дифтерия, азиатская холера, злокачественный отек, оспа;

б) болезни с преобладанием местного или общего воспалительного лейкоцитоза: раневая инфекция, рожа, гонорея, крупозная пневмония, инфлюэнца, скарлатина, корь, сибирская язва, сеп, брюшной тиф;

в) болезни с преобладанием прогрессивных изменений в виде инфекционного новообразования: туберкулез, проказа, сифилис, риносклерома.

Ко второй же группе были отнесены столбняк, бешенство, возвратный и сыпной тифы.

И далее следует краткий очерк характерных особенностей патогенеза каждой из перечисленных болезней с указанием основных данных из их бактериологии.

Второй том «Основ общей патологии» завершается краткой главой «Изменения, претерпеваемые бактериями в организме, в связи с вопросом о выздоровлении от инфекционных болезней». В ней обсуждаются условия, необходимые для выздоровления от инфекционной болезни. И первым из них является, по мнению автора, гибель в организме больного бактерий, вызывающих болезнь. «Каждая инфекционная болезнь, — пишет он, — представляет собою в известном отношении борьбу между двумя живыми элементами, из которых каждый отстаивает свое существование. Нападающим оказываются микробы; на долю организма выпадает роль защищающегося...» [3]. И в этой борьбе единственным выходом из создавшегося положения для организма человека может быть только уничтожение микробов в «местном фокусе или в крови» и разрушение или нейтрализация бактериальных токсинов, которые обуславливают общие проявления болезни.

«Способ уничтожения бактериальных токсинов в крови, — говорит В. В. Подвысоцкий, — малоизвестен, гораздо большая ясность существует относительно гибели самих бактерий» [4]. И успеху, достигнутому в решении этого вопроса, говорит он далее, мы обязаны «длинному ряду исследований самого Мечникова и его учеников относительно фагоцитоза». «Для многих болезней, — пишет исследователь, — можно считать доказанным, что гибель бактерий в местном очаге болезни, а, следовательно, выздоровление обуславливается оживленной фагоцитарной деятельностью одноядерных или лапчатых лейкоцитов». В то же время В. В. Подвысоцкий до-

пускает также и внеклеточное разрушение бактерий в «тканевой плазме» и крови. Однако было бы «...ошибочно в этом бактериоубивающем действии тканевых соков усматривать нечто совершенно отличное от внутриклеточного разрушения бактерий. В сущности, между обоими этими способами гибели бактерий в организме нет разницы: в одном случае разрушение совершается внутри клетки, в другом случае вне клетки. Производителем же тех ферментоподобных веществ, которые собственно убивают бактерии, являются, в конце концов, все-таки клетки: тканевые соки приобретают лишь те свойства и те вещества, какими их снабжают клетки». Особо отмечается и значение воспалительной реакции: «чем сильнее выражена воспалительная реакция и чем сильнее скопление лейкоцитов вокруг проникших и размножившихся в ткани бактерий, тем успешнее идет гибель их» [3].

В конце главы ученый пишет, что, помимо выздоровления от уже существующей болезни, имеет значение и восприимчивость организма человека к заболеванию, поэтому следующая глава представляет собой очерк учения о невосприимчивости к инфекционным болезням, «составленный самим основателем учения о фагоцитозе И. И. Мечниковым».

Выход двухтомного учебника «Основы общей патологии. Руководство к изучению физиологии больного человека» В. В. Подвысоцкого сразу привлек к себе внимание. Руководство пользовалось колоссальным успехом и было переведено на ряд иностранных языков. Оно выдержало четыре издания, за второе издание Военно-медицинская академия присудила Владимиру Валериановичу Подвысоцкому премию Н. В. Юшенова в размере 3200 руб. В 1897 г. студенты Афинского университета обратились к профессору Подвысоцкому с просьбой разрешить перевести его книгу на греческий язык. Руководство было переведено на немецкий, французский и японский языки. «Благодаря выходу в свет “Основ общей патологии”, имя В. В. Подвысоцкого стало весьма популярным в научном мире не только в России, — пишет А. Ф. Маньковский, — но и далеко за ее пределами».

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев К. Г., Запорожан В. Н., Занчевская Т. А. Владимир Валерианович Подвысоцкий. — Одесса, 2003.
2. Грабовская Л. И. Развитие научно-медицинской теоретической мысли в Новороссийском университете (1805–1920): Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1953.
3. Основы общей патологии: Руководство к изучению физиологии больного человека В. В. Подвысоцкого. — Т. 2. Термопатология и общая патология инфекционных болезней с приложением статьи И. И. Мечникова об иммунитете. — С.-Петербург, издание К. Л. Риккера, 1894. — 214 с.
4. Саркисов Д. С. Очерки истории общей патологии. — М., 1988.

УДК 61(477.74-25) (092)

Ю. К. Васильев*, д-р мед. наук, проф.,
К. Г. Васильев**

В. В. ПОДВИСОЦКИЙ И И. И. МЕЧНИКОВ

(К 150-летию со дня рождения В. В. Подвысоцкого)

* Сумской государственной медицинской университет, Сумы, Украина,

** Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 61(477.74-25) (092)

Ю. К. Васильев*, К. Г. Васильев**

В. В. ПІДВИСОЦЬКИЙ І І. І. МЕЧНИКОВ (до 150-річчя з дня народження В. В. Підвисоцького)

* Сумський державний медичний університет, Суми, Україна,

** Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Показана роль взаємостосунків В. В. Підвисоцького та І. І. Мечникова в розвитку загальної патології, удосконалення концептуальних підходів до проблем розвитку патологічних процесів.

Ключові слова: В. В. Підвисоцький, І. І. Мечников, загальна патологія, патологічні процеси.

UDC 61(477.74-25) (092)

Yu. K. Vasilyev*, K. G. Vasilyev**

V. V. PODVISOTSKIY AND I. I. MECHNICOV (to 150th anniversary of V. V. Podvisotskiy)

* The Sumi State Medical University, Sumi, Ukraine,

** The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

It is described the role of V. V. Podvisotskiy and I. I. Mechnikov of relations in development of general pathology, improvement of the conceptual approaches to problems of pathological processes development.

Key words: V. V. Podvisotskiy, I. I. Mechnikov, general pathology, pathological processes.

Назначение трудов Ильи Ильича Мечникова (1845–1916) для развития отечественной медицинской науки неоднократно указывалось в историко-медицинской литературе [1; 3–6]. Однако до сих пор не получило еще должного освещения влияние идей И. И. Мечникова на развитие отдельных медицинских дисциплин, в частности, на патологическую физиологию. Именно на становление этой науки существенно повлияли результаты работы ученого, по меткому определению Л. А. Тарасевича, — соединение биологии и медицины. Особый интерес представляет многолетнее сотрудничество И. И. Мечникова с выдающимся отечественным ученым В. В. Подвысоцким (1857–1913) [7].

Первая встреча и знакомство этих двух выдающихся отечественных ученых, по всей видимости, произошла в 1887–1888 гг. К 1887 г. относится стажировка молодого В. В. Подвысоцкого в лаборатории Л. Пастера, а в 1888 г. создается институт Л. Пастера, и туда из России приезжает для работы И. И. Мечников. В годы своей профессорской деятельности в Киеве и Одессе Владимир Валерианович Подвысоцкий ежегодно, а то и два раза в год ездил за границу и неизменно посещал Париж. Известны также встречи Подвысоцкого с Мечниковым во время приезда последнего в Россию.

В. В. Подвысоцкого как ученого-экспериментатора и патолога не могла не заинтересовать фагоцитарная теория И. И. Мечникова, прекрасно обоснованная многочисленными экспериментами. Подвысоцкому импонировал Мечников и

как прекрасный оратор, и как увлекающийся и преданный науке человек. Илья Ильич Мечников был старше Владимира Валериановича, за его спиной была уже многолетняя профессорская деятельность в университетах России. В дуэте с Подвысоцким он был главным. В то же время, нужно подчеркнуть, что В. В. Подвысоцкий не просто воспринимал идеи И. И. Мечникова, но и оказывал влияние на формирование его концепции о невосприимчивости. Так, Н. Н. Сиротинин (1957) рассказывает, что в 90-х годах, выступая на заседании общества киевских врачей, Илья Ильич весьма критично отзывался о роли гуморальных факторов в патологии, в ответ на это Подвысоцкий в ходе прений заявил, что, по его мнению, эти теории (речь шла о фагоцитарной и гуморальной теориях) можно сочетать, если считать антитела ферментами фагоцитов. И, как известно, И. И. Мечников именно так впоследствии стал трактовать образование антител и отказался от нападков на роль гуморальной теории в патологии.

С точки зрения совпадения или несовпадения представлений В. В. Подвысоцкого с представлениями И. И. Мечникова имеет значение речь, произнесенная Владимиром Валериановичем о вышеуказанных теориях на торжественном собрании V съезда русских врачей, посвященного памяти Н. И. Пирогова, 3 января 1894 г. Она называлась «О запасных силах организма и о значении их в борьбе с болезнями». Уже само название напоминает знаменитую речь «О целебных силах организма», произнесенную Ильей Ильи-

чем Мечниковым 23 августа 1883 г. в Одессе на общем собрании VII съезда естествоиспытателей и врачей.

«Существующие в организме запасные силы, т. е. энергия, обнаруживаемая лишь в случае крайней надобности, — говорил В. В. Подвысоцкий, — есть факт общепризнанный [2]. Запасные силы организма он подразделял на уже готовые и на формируемые в организме на случай борьбы с болезнями. Последние оказывают существенное влияние как «спасательная реакция живой протоплазмы и всего организма» на действие вредностей, исходящих из внешней среды. Далее Владимир Валерианович подробно объясняет сущность «спасательных для организма процессов, возникающих в нем при любом заболевании и составляющих реакцию живой ткани на болезнетворный агент», подразделяя их на две группы: во-первых, на явления возрождения вместе с компенсаторной или заместительной гипертрофией клеток и органов и, во-вторых, на явления воспалительной реакции. Явлению воспаления Подвысоцкий придает особое значение. «Нигде, — говорит он, — так резко не обнаруживается польза и спасительное для организма значение потенциальной и запасной энергии живой материи, как при остром воспалении» [3].

Таким образом, воспаление — это одно из проявлений спасательных для организма процессов, основанных на использовании запасных сил организма и их возникновении. Как известно, воспаление было исходной точкой и для всех теоретических построений И. И. Мечникова. Поместив острое воспаление в разряд запасных (резервных) сил организма, способных не только обнаруживаться в случае надобности, но и формироваться «в живой протоплазме, в тканях и в органах наших», Владимир Валерианович предлагает целую общебиологическую концепцию способности «живой материи» приспосабливаться к новым условиям существования. Хорошо видна связь этой концепции с рядом положений, высказанных Ильей Ильичем Мечниковым, но это нечто самостоятельное, «целительные силы» входят в состав «запасных сил» организма, но все же они только их часть. Интересно также, что В. В. Подвысоцкий переносит сформулированные им, по существу общебиологические, положения на человеческое общество и пытается с их помощью объяснить явления социального порядка. В то же время, Владимир Валерианович безоговорочно поддерживал фагоцитарную теорию И. И. Мечникова, подчеркивая роль ученого в создании учения об иммунитете. Так, во втором томе своего руководства «Основы общей патологии» (СПб., 1894) он пишет, что «можно считать доказанным, что гибель бактерий в местном очаге болезни, а следовательно, выздоровление обусловливается оживленной фагоцитарной деятельностью одноядерных или лапчатых лейкоцитов».

При этом особо отмечается значение воспалительной реакции, ведь «чем сильнее скопление лейкоцитов вокруг проникших и размножившихся в ткани бактерий, тем успешнее идет гибель их...». В последней главе 2-го тома «Основ общей патологии» В. В. Подвысоцкий пишет об уже существующей болезни, что, помимо выздоровления, имеет значение и восприимчивость организма человека к заболеванию. И поэтому считает необходимым приложить к своему руководству специальный очерк учения о невосприимчивости к инфекционным болезням, «составленный самим основателем учения о фагоцитозе И. И. Мечниковым». Очерк называется «О естественной и приобретенной невосприимчивости к болезням» (учение об иммунитете) и представляет собой краткое изложение основных положений Мечникова об иммунитете. Уже сам по себе факт помещения Подвысоцким очерка в руководстве свидетельствует о его близости с Ильей Ильичем Мечниковым и о том, что он полностью разделял его взгляды. Это было уже не просто признание и заимствование фактов и идей, а утверждение и распространение в области медицины и, конкретно, в области патологии нового направления научных исследований, основанного на общебиологическом подходе, предполагающем сравнительно-историческое («сравнительно-патологическое») изучение рассматриваемых в патологии явлений.

Л. А. Тарасевич (1916) писал, что Илья Ильич Мечников впервые осуществил «слияние или соединение биологии и медицины, как оно ранее не было никогда достигнуто и как впоследствии не было превзойдено». Перефразировав слова Тарасевича, можно сказать, что Владимир Валерианович Подвысоцкий впервые в нашей отечественной медицинской науке объединил идеи биологии и общей патологии, что ранее не было достигнуто и впоследствии не было превзойдено. Интерес В. В. Подвысоцкого к бактериологии и иммунологии не концентрировался только на микроскопических исследованиях, поисках живых возбудителей болезней, но был устремлен на обсуждение вопросов специфической профилактики инфекционных болезней (они были значительно шире и непосредственно касались таких проблем общей патологии, как механизмы защиты и реакции организма на вторжение возбудителя). Все это рассматривалось в широком общебиологическом плане, и не случайно при обсуждении явлений фагоцитоза Подвысоцкий вспомнил о роли гуморальной теории в патологии и легко перекинул мост от морфологических исследований к тому, что тогда называли «патохимией», чем, по существу, заложил основы известной нам современной эндокринологии.

В киевский период Владимир Валерианович начинает свои исследования, посвященные изу-

чению патофизиологии надпочечников и поджелудочной железы, в чем ему активно помогает студент, а затем сотрудник кафедры А. Ф. Маньковский. Его докторская диссертация «К микрофизиологии поджелудочной железы. Значение островков Лангерганса» стала фундаментом для формирования нового научного направления, получившего затем название эндокринологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белкин Р. И. И. И. Мечников — великий русский биолог. — М., 1953.

2. Васильев К. Г., Запорожан В. Н., Занчевская Т. А. Владимир Валерианович Подвысоцкий. — Одесса, 2003.

3. Саркисов Д. С. Очерки истории общей патологии. — М., 1988.

4. Сиротинин Н. Н. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1957. — Т. 1, № 6. — С. 56-59.

5. Сорокина А. В. И. И. Мечников и развитие отечественной микробиологии: Автореф. диссертации. — М., 1968.

6. Тарасевич Л. А. Общественный врач. — 1916. — № 6. — С. 1-6.

7. Хиженяков В. В., Вайндрах Г. М., Хиженякова Н. В. Творчество Мечникова и литература о нем: Библиографический указатель. — М., 1951.

УДК 61(092)

Димитр Ставрев*, гл. ассист. кафедры анатомии, гистологии и эмбриологии
Искра Капинчева**, директор Музея истории медицины

УЧЕНИК В. В. ПОДВЫСОЦКОГО — АЛЕКСАНДР ФЕДОРОВИЧ МАНЬКОВСКИЙ В БОЛГАРИИ

* *Варненский медицинский университет, Варна, Болгария,*

** *Музей истории медицины, г. Варна, Болгария*

УДК 61(092)

Димитр Ставрев*, Искра Капинчева**

УЧЕНЬ В. В. ПІДВИСОЦЬКОГО — ОЛЕКСАНДР ФЕДОРОВИЧ МАНЬКОВСЬКИЙ У БОЛГАРІЇ

* *Варненський медичний університет, Варна, Болгарія,*

** *Музей історії медицини, Варна, Болгарія*

У статті висвітлено наукову діяльність О. Ф. Маньковського, учня В. В. Підвисоцького, і його внесок у розвиток кафедри гістології і ембріології в Софійському університеті в період із 1920 по 1929 рр.

Ключові слова: професор О. Ф. Маньковський, гістологія, ембріологія.

UDC 61(092)

Dimitr Stavrev*, Iskra Kapincheva**

V. V. PODVISOTSKIY'S LEARNER ALEXANDER FEDOROVICH MANKOVSKIY IN BULGARIA

* *The Varna Medical University, Varna, Bulgaria,*

** *The Medicine History Museum, Varna, Bulgaria*

There is highlighted the scientific activity of O. F. Mankovskiy, a learner of V. V. Podvisotskiy and his contribution into development of histology and embryology department in the Sofia University in period from 1920 to 1929 years.

Key words: professor of O. F. Mankovskiy, histology and embryology.

Первые лекции на медицинском факультете Софийского университета прозвучали 10 апреля 1918 года. Еще в законе об открытии университета предусматривалось учреждение самостоятельной кафедры гистологии и эмбриологии [1]. Совет медицинского факультета 31 мая 1919 г. вносит через своего декана профессора доктора Ивана Кипрова в Академический совет «Учебный план медицинского образования». В этом плане предусматривалось изучение гистологии и эмбриологии за два семестра, по 4 часа лекций и по 4 часа практических занятий в неделю.

Для развития института и помещения для занятий лишь в начале 1920-го предоставляют гимнастический зал бывшей Первой мужской гимназии. При поиске подходящего лица для заведования кафедрой встретился ряд трудностей. 5 мар-

та 1920 г. штатным профессором по гистологии и эмбриологии был выбран профессор Александр Маньковский, который и считается основателем кафедры [2].

Александр Федорович Маньковский (1868–1946) окончил медицинский факультет в Киеве. Проработав три года земским врачом, он стал впоследствии ассистентом по общей патологии в Киеве и с 1897 по 1900 гг. работал под руководством известного ученого профессора В. В. Подвысоцкого. По предложению своего учителя Александр Федорович изучает надпочечные железы и проводит микроскопические и физиологические исследования островков Лангерганса в панкреасе [3]. В 1897 г. он публикует две свои работы, в которых, посредством проведенных опытов на животных, указывает лечебное действие

экстрактов надпочечных желез. Эти исследования послужили основой для его докторской диссертации, которую Александр Федорович защитил в 1900 г.

В том же 1900 г. Маньковский возглавляет кафедру гистологии и эмбриологии медицинского факультета Одесского университета и руководит ею до 1920 г. В это время он публикует еще 25 научных работ, которые стали важным научным вкладом в гистологию эндокринных желез.

В 20-е годы XX века ученый получает предложение возглавить кафедру гистологии и эмбриологии Варшавского университета. По дороге в польскую столицу Маньковский проезжает через Болгарию. Из-за забастовки железнодорожных рабочих он вынужден остаться в Софии. В это время его дважды посещают представители медицинского факультета Софийского университета с предложением возглавить кафедру. Маньковский не соглашается. Через некоторое время приглашают его и письменно: «Уважаемый г-н профессор, Академический совет, высоко оценивая Вашу научную и профессорскую деятельность, на своем заседании единодушно принял решение пригласить Вас читать лекции по Вашей специальности в нашем университете. Мы надеемся, что Вы окажете эту честь болгарской alma mater и согласитесь на наше предложение, за что заранее высказываем вам благодарность».

Благодаря встречам доктора Маньковского с воспитанниками Одесского университета в Софии, он соглашается возглавить кафедру гистологии и эмбриологии медицинского факультета в Софийском университете. Под руководством профессора Маньковского кафедра значительно окрепла в период 1920–1929 гг. и по своей материальной базе вышла на первое место по сравнению с другими кафедрами медицинского факультета. Профессор доктор А. Хаджийолов (ученик профессора Маньковского) так описывает ее развитие: «Кафедра гистологии и эмбриологии с институтом располагала только одной комнатой, а именно гимнастическим залом (5 на 20 метров) в северной части второго этажа здания тогдашней Первой мужской гимназии. В западной части зала был отгорожен небольшой кабинет профессора. В этом кабинете работали и ассистенты, там же проводились экзамены. Остальную часть зала превратили в довольно хорошее помещение для практических занятий, в котором работали по 50 студентов — по двое на один микроскоп. Позже кафедре уступили еще одну учебную комнату в восточной части здания (5 на 10 м), в которой профессор Маньковский развил первую у нас научную лабораторию по гистологии и эмбриологии. Кроме приборов для изготовления препаратов к нуждам практических занятий и научной работы, здесь была создана и лаборатория для изготовления моделей музеем по эмбриологии, а также сооружена одна

темная кабинка для микрофотографий, где в 1927 году мы начали люминесцентно-микроскопические исследования».

В связи с финансовыми проблемами профессор Маньковский многие из вопросов решает за свой счёт. Благодаря своим способностям в рисовании, живописи и скульптуре, а также при участии студентов и ассистентов, он подготавливает рисунки, модели, учебные пособия, на которых указывались фамилии авторов, — они входят в историю института и до сих пор хранятся.

Институт часто посещают иностранные специалисты и ученые. Приезжали и представители фонда Рокфеллера. Впечатленные сделанным, после своего возвращения в Америку, они послали в Болгарию эпидиаскоп, целую коллекцию стекол для препаратов и экспонаты для музея. Общая стоимость подарка превышала 1 миллион левов.

Для создания музея эмбриологии использованы материалы, собранные в организованных профессором Маньковским научных экспедициях по стране, при посещении больниц были получены эмбрионы в разных стадиях развития и патолого-анатомические препараты.

Лекции читались на русском языке. Профессор Маньковский не обладал красноречием, но его лекции были глубокими и увлекательными. Содержание курса охватывало классическую гистологию и эмбриологию, так как они оформлялись в первые годы XX столетия в России, использовались данные по сравнительной гистологии и эмбриологии или, как профессор Маньковский ее называл, микрофизиологии [4].

Практические занятия проводились с готовыми препаратами. Только студенты-демонстраторы имели возможность работать с препаратами сами и овладевать гистологической техникой и методами.

В период с 1920 по 1929 гг. профессор Маньковский занят большой и оригинальной научной работой. Он публикует в Ежегоднике Софийского университета (Медиц. факультет, т. 6, 1926–1927) на болгарском и французском языках исследование: «Инсулины в освещении микрофизиологических данных о строении и функции островков Лангерганса в панкреасе». В этой публикации делаются уточнения и обобщения его прежнего вклада в гистологию панкреаса и островков Лангерганса.

Первыми ассистентами профессора Маньковского были: доктор М. Х. Ангелова — главный ассистент, доктор В. Казаков — ассистент, доктор Платеев — помощник-ассистент, лаборант. В 1925 г. доктор Казаков уходит с работы и его место по решению факультета занимает доктор Мария Маньковская, до появления болгарского кандидата. Профессор Маньковский находит достойного ученика и заместителя в лице молодого доктора Асена Хаджийолова (впоследствии

профессор и академик). Через год работы в Институте гистологии и эмбриологии доктор Хаджийолов получает стипендию от фонда Рокфеллера и уезжает для специализации в г. Лион (Франция) к профессору Поликару. Профессор Маньковский едет в Лион, чтобы лично познакомиться с результатами работы своего специалиста [5].

С появлением преемника профессор Маньковский подает в отставку в 1929 г., но не перестает интересоваться работой института. В последующие три года он работает в Варшаве, в клинике внутренних болезней профессора Орловского. Ценным вкладом в болгарскую медицинскую литературу стал его перевод трудов профессора Орловского: «Болезни сердца и кровеносных сосудов» и «Болезни органов дыхания и медиастины».

А. Ф. Маньковский популяризирует болгарские курорты и минеральные источники, публикуя материалы на болгарском, польском и французском языках в специализированных и популярных изданиях. Благодаря помощи польского общества, профессор дарит медицинскому факультету Софийского университета переведенные им книги стоимостью 75 000 левов.

За заслуги перед факультетом ученый награжден орденом Св. Александра III степени [6].

После возвращения в Болгарию профессор Маньковский занимается частной практикой в столице и провинции. Профессор Хаджийолов пишет в своих воспоминаниях о том, что широкая теоретическая, гистологическая, патологическая и бактериологическая культура профессора А. Ф. Маньковского позволяла ему иметь

свою точку зрения на многие болезни, а его известное упорство и полное сострадания и оригинальности лечение спасали жизнь многих больных с ошибочным или запущенным лечением; так что профессор Маньковский, обладая глубокими знаниями и высокой человечностью, довел положение медицинской науки до сфер медицинского искусства [7].

Умер Александр Федорович Маньковский 20 января 1946 г. А. Ф. Маньковский — представитель знаменитой плеяды врачей, ученых и педагогов, которые стали частью болгарской науки, просвещения и культуры и сделали огромный вклад в отрасли медицины, которые не были разработаны на высоком уровне до их появления в Болгарии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаджийолов А. Развитие на катедрата по хистология и ембриология при ВМУ. София за 40 години (1918–1958) // Сб. 40 години Медицински факултет 1918–1958–1959 г. — София. — С. 168.
2. Сб. 50 години Висш. медицински институт 1918–1968. — София, 1963.
3. Проф. Маньковски А. Инсулините в осветление на микрофизиологичните данни за строежа и функцията на островите на Langerhans в панкреаса, Годишник на Софийския университет, Медицински факултет. — София, 1927. — С. 111.
4. Васильев К., Запорожан В., Занчевская Т. Владимир Валерианович Подвысоцкий. — Одесса, 2003.
5. Хаджийолов А. Професор Маньковски като учен и човек. Лекарски преглед. — 1946. — Кн. 4. — С. 59.
6. Пунев О. Проф. Александр Федорович Маньковский, в-к Зарубежная Россия. — 15.12.2005.
7. Запryanов Н., Найденов Гр. Медицински биографичен справочник. — София, 1998. — С. 111.

УДК 616:616-092

И. А. Нуштаев, проф.

К ИСТОРИИ ДИСКУССИИ О ПЕРЕИМЕНОВАНИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ В ПАТОФИЗИОЛОГИЮ

Саратовский государственный медицинский университет

УДК 616:616-092

І. А. Нуштаєв

ДО ІСТОРІЇ ДИСКУСІЇ ПРО ПЕРЕЙМЕНУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ПАТОФІЗІОЛОГІЮ

Саратовський державний медичний університет

Висвітлено роль патофізіології в системі підготовки студентів і в наукових дослідженнях. Розглянуто точки зору відомих учених на розвиток патофізіології як самостійної дисципліни.

Ключові слова: загальна патологія як дисципліна, патофізіологія.

UDC 616:616-092

I. A. Nushtayev

TO HISTORY OF DISCUSSION ABOUT RENAMING OF GENERAL PATHOLOGY INTO PATHOPHYSIOLOGY

The Saratov State Medical University

There are highlighted the role of pathophysiology in system of students train and scientific investigation. It is considered the point view to development of pathophysiology as a independent discipline.

Key words: general pathophysiology as a discipline, pathophysiology.

Патофизиология прошла сложный путь становления. Развитие этой дисциплины, научной и практической медицины — процессы, тесно взаимосвязанные. Именно это определило зарождение патофизиологии в прошлом (когда ее называли «общая патология») и существенно влияет на ее развитие в настоящее время.

Менялись названия и роль патофизиологии в системе подготовки студентов и в науке, однако всегда сохранялась и сохраняется потребность в ней как в интегрирующей и аналитической специальности. Обусловлено это тем, что именно патофизиологи занимаются выявлением, описанием и объяснением причин, условий, конкретных и общих механизмов возникновения, развития, а также исходов болезней и болезненных состояний. На основе этих знаний разрабатываются и обосновываются принципы и методы их диагностики, терапии и профилактики.

Академик А. А. Богомолец писал [1]: «...разговоры о “тупиках”, “распутьях”, “кризисах” в медицине и в ее отдельных дисциплинах своим возникновением обязаны исключительно неумению разобраться в ходе исторического развития основных течений научной медицинской мысли, неумению или нежеланию подвергнуть его диалектическому анализу. ...Шатания своей собственной мысли принимаются ими за кризис науки. А между тем достаточно самого беглого анализа путей, по которым шло и идет развитие медицины, чтобы убедиться, что, часто помимо воли самих ученых, стихийно это развитие идет диалектически, обеспечивая тот расцвет медицинской науки, которым мы, врачи, уже и теперь вправе гордиться и который обеспечивает медицине будущего законодательную роль».

Предпосылки к созданию кафедр патофизиологии (общей патологии) сложились в первом университете России — в Императорском Московском университете — еще во второй половине XVIII века. В связи с этим становление кафедры патофизиологии медицинского факультета Московского университета в свою очередь создало предпосылки для формирования подобных кафедр в других вузах.

Начальным этапом становления патофизиологии в России можно считать преподавание ее элементов на медицинском факультете Императорского Московского университета. Так, профессор С. Г. Зыбелин уже с 1765 г. читает курс теоретической медицины, включающий физиологию, патологию, диететику и терапию [7].

В 1804 г. в соответствии с Уставом университета на медицинском факультете было создано шесть самостоятельных кафедр. В их числе кафедра патологии, терапии и клиники, которой в разные годы руководили профессора Ф. Г. Политковский (защитивший диссертацию «Об образовании гноя»), М. Я. Мудров и др. [7].

При этом М. Я. Мудров считал важным на занятиях со студентами не только выявлять при-

знаки болезни, но и объяснять их причины [10]. Матвей Яковлевич Мудров (1776–1831) был убежден, что важнейшая историческая миссия науки состоит в «поправлении теорий»: постепенном пересмотре прежних и еще существующих умозрительных «объяснений причин болезней» и формировании новых, почерпнутых из показанного Морганьи «храма природы» (естественнонаучных), основ патологии. При этом, по его мнению, особенно важно, что наука дает возможность изучать «болезненные произведения» и, следовательно, клинико-анатомические параллели на различных стадиях развития заболевания. Профессор ясно осознавал, что исследования «не всегда могут нас руководить к бесспорному познанию причин», вызвавших повреждение органов и соответствующую им клиническую симптоматику, он был убежден, что «строгое исследование болезненных произведений» является «единственным средством, могущим разогнать мрак, в коем погружена Патология Хирургическая» [10]. Ученый подчеркивает: «По крайней мере, — поучаем будучи ежегодными переменами модных теорий, я не вижу другой дороги добиться истины...» [10].

Однако основы педагогической и научной школы патофизиологии родились не в Москве, не в С.-Петербурге, а в Казани. Новый этап развития общей патологии связан с именем Виктора Васильевича Пашутина. Именно ему мы обязаны тем, что, сумев придать общей патологии экспериментально-физиологическое направление, он превратил ее в экспериментальную науку — патологическую физиологию. В конце XIX в. происходит четкое разделение единого до этого предмета — патологии на две составные части: патологическую анатомию и патологическую физиологию, называемую тогда общей патологией. Одновременно выделяется и третья часть — патологическая химия (патохимия), прообраз современной биохимии. Основой их развития становятся экспериментальные исследования, сочетаемые в той или иной степени с морфологическими, физиологическими и патохимическими методами. Значение экспериментальных методов исследований было закреплено в названии кафедр, созданных основоположником российской патофизиологии, учеником И. М. Сеченова — В. В. Пашутиным в 1874 г. в Казани и в 1879 г. в С.-Петербурге. Они назывались кафедрами общей и экспериментальной патологии в соответствии с представлениями Пашутина, утверждавшего, что основой развития общей патологии, ее перестройки на научной основе должны быть экспериментальные исследования. Реформирование общей патологии, начатое Пашутиным, было прямым продолжением исследований, начатых им под руководством Сеченова еще студентом Медико-хирургической академии, а затем преподавателем кафедры физиологии [11].

Его исследования носили четко выраженный экспериментально-физиологический характер и были подготовлены самим ходом развития общей патологии, исчерпавшей себя как дисциплину, основанная только на наблюдении.

У В. В. Пашутина были прекрасные учителя, однако он стремился идти в науке своим собственным путем, приобретая широкую методическую подготовку, опыт в различных областях исследования. После защиты диссертации в возрасте 26 лет молодой ученый становится доктором медицины. Тема исследования — «Некоторые опыты над ферментами, превращающими крахмал и сахар в глюкозу».

В 1871 г. В. Пашутин выехал за границу, там он слушал лекции и работал в лабораториях корифеев западной науки. Занимался в Лейпциге у К. Людвиг (1816–1895), физиолога, известного своими работами о механизме мочеотделения, кровяного давления и пр. [6; 12]. В свое время в лаборатории этого ученого стажировался и И. Сеченов. Не случайно Карла Людвиг называли отцом русской физиологии.

В Страсбурге Виктор Васильевич работал у Фридриха Реклингаузена, который был учеником и ярким приверженцем Рудольфа Вирхова [12]. Занимался он и в лаборатории Феликса Гоппе-Зейлера (1825–1895), создателя целой школы физиологов химического направления. О Гоппе-Зейлере можно сказать, что он занимался химической физиологией.

Во время пребывания в Лейпциге В. В. Пашутин получил предложение занять кафедру общей патологии Казанского университета. Ко времени приезда в Казань в 1874 г. он был уже оригинальным ученым, имевшим солидную подготовку. Как физиолог-экспериментатор Виктор Васильевич сформировался, работая в лаборатории И. М. Сеченова, а взгляды его как патолога сложились под влиянием клинициста С. П. Боткина (у которого он работал в течение 6 мес) [5].

История избрания В. Пашутина на кафедру общей патологии Казанского университета является отражением борьбы взглядов на содержание предмета общей патологии в то время (впрочем, как и сейчас — автор статьи).

Одна группа профессоров медицинского факультета во главе с известным физиологом Н. О. Ковалевским (1840–1891) считала, что общая патология должна иметь характер экспериментальной науки, другая же — во главе с руководителем кафедры патологической анатомии (кстати, она была создана пятой в России после киевской, московской, петербургской и дерптской) А. В. Петровым (1837–1885) — придерживалась того мнения, что кафедру следует заместить лицом с патолого-анатомическим образованием, и поскольку эта группа была, очевидно, сильнее, на кафедру общей патологии вначале был избран киевский патологоанатом Н. С. Афанасьев

[2; 6; 11]. Однако он не смог приехать в Казань, и осенью 1874 г. профессором общей патологии в Казанском университете утвердили В. В. Пашутину. Необходимо сказать, что в это время была вакантна должность профессора на кафедре физиологии Медико-хирургической академии (С.-Петербург), которую предлагали занять В. Пашутину. Однако он не воспользовался возможностью остаться на кафедре в столице, т. к. ясно понимал необходимость преобразования общей патологии и решил нацелить свою деятельность на развитие нового экспериментального направления в этой науке.

Виктор Васильевич начал экспериментальные работы по изучению кровообращения при болезнях сердца и сосудов. Им была сконструирована модель сердечно-сосудистой системы. В лаборатории ученого проводились исследования по эндокринологии: изучался обмен веществ у собак после удаления половых желез.

Однако наиболее важное место в научной деятельности В. В. Пашутина в Казани занимает составление лекций по патологической физиологии. Первый том лекций был издан в Казани в 1878 г., второй вышел из печати после переезда автора в С.-Петербург. Это было первое русское руководство по общей патологии, которое основывалось на экспериментально-физиологических данных. Общая патология в то время включала в себя отрывочные знания из клиники, патологической анатомии и отчасти физиологии. Учения о причинах болезни, тем более о механизмах развития заболеваний, почти не существовало. Такое состояние науки не могло способствовать ее дальнейшему развитию. Необходимо было привести в систему все разрозненные сведения. Профессор В. В. Пашутин ясно осознает всю важность преобразования общей патологии для медицины и берется за это трудное и ответственное дело. В его руководстве патология представлена как экспериментальная наука.

При этом чтение систематического курса В. В. Пашутин постоянно сопровождал демонстрациями. В программу курса входили такие разделы, как общая нозология, типовые патологические процессы, патофизиология отдельных органов и систем. Особое внимание ученый уделял изучению механизмов развития болезней, используя для этого экспериментальные работы.

Таким образом, впервые в Казани была создана кафедра общей патологии как экспериментально-физиологической науки, то есть патологической физиологии. Патолого-физиологический подход к изучению болезненных явлений, к внедрению которого в отечественную патологию так много сил вложил В. В. Пашутин, позволил достигнуть многого в исследовании патогенеза болезней и разработке способов рациональной патогенетической терапии. Пророческими были

слова ученого, написанные в автобиографии: «Я не сомневаюсь, что движение, начатое в Казани относительно переработки общей патологии в экспериментальную науку, распространится и на другие факультеты, равно и на академию» [8], что и произошло в действительности.

Дальнейшее развитие клинико-экспериментальное направление в патофизиологии получило в начале XX в. Наибольшую роль в этом сыграл профессор Саратовского университета А. А. Богомолец, который был очень решителен в вопросах, касающихся интересов науки, подготовки врачей, организации и обеспечения научной, особенно экспериментальной, работы. Вспоминаются факты из истории переименования «общей патологии» в «патологическую физиологию» [3; 4; 9]. Ряд авторитетных патологоанатомов во главе с Н. Н. Аничковым соблазнился по существу глубоко *реакционной идеей* — *подчинить физиологическое, функциональное направление в патологии морфологическому* по примеру косно-консервативной академической традиции некоторых капиталистических стран (выделено автором). Они сначала осторожно, а затем все более и более смело стали ставить вопрос об объединении кафедр патологической анатомии и общей патологии. Дело происходило в 1924 г., когда несколько кафедр общей патологии (в том числе и в Казани!) пустовали, а некоторые из них были заняты лицами, не имевшими специальной экспериментально-физиологической подготовки и не принадлежавшими к той или иной научной школе. Сохранению подобного положения способствовало и такое неопределенное название кафедры, как «общая патология». Что же касается патологической анатомии, то в те годы у нее имелся немалый резерв для выдвижения научных кадров из числа больничных прозекторов в качестве преподавателей бурно растущих вузов.

Девять кафедр общей патологии, бывших в Императорской России, не могли сразу подготовить для этих вузов соответствующие кадры, и поэтому объединение кафедр по существу обрекало большинство из них на превращение в чисто морфологические придатки. Это ставило под угрозу последующую подготовку патофизиологических научно-преподавательских кадров и могло привести науку (патофизиологию) если не к уничтожению, то во всяком случае к жалкому прозябанию.

Данный вопрос (переименования кафедр) обсуждался в методической комиссии Наркомпроса, где внешне скромно и как будто методически оправданно стала обосновываться идея об объединении кафедр, был предложен и соответствующий проект решения [3; 9]. А. А. Богомолец резко выступил против объединения. По его мнению, «...морфологический метод в патологии не настолько изжил себя, чтобы уже настала пора низвести патологическую анатомию на положе-



А. А. Богомолец

ние прозекторского курса при кафедре общей патологии».

Со своей стороны он предложил для более четкой характеристики профиля и метода «общей патологии» переименовать ее в «патологическую физиологию», что позволило бы не только определить требования к содержанию предмета, но и к подготовке соответствующих специалистов. Методическая комиссия приняла предложение Александра Александровича Богомольца, которое явилось историческим не только для развития патологической физиологии, но и для всей медицинской науки. (Сегодня последователи академика Богомольца чувствуют, как им недостает авторитетного защитника интересов патологической физиологии, особенно в России!).

Как известно, в связи с подписанием министрами высшего образования 33 европейских стран (включая Украину, Россию) Болонской декларации (г. Берлин, 19 сентября 2003 г.) о создании согласованного единого общеевропейского пространства высшего образования к 2010 г., намечались структурные изменения в медицинском образовании. С введением «европейского пространства высшего образования» предполагается, что страны, вошедшие в Болонский процесс, выстраивают свои образовательные системы, взаимно согласуя их, благодаря чему дипломы, выданные в одной стране, признаются действительными и у всех участников соглашения.

В этой связи вызывает определенную тревогу перечень учебных дисциплин в приложении к украинскому и российскому дипломам о получе-

нии высшего медицинского образования, расходящийся с западноевропейскими вузами. В частности, отсутствие отдельных (самостоятельных) учебных дисциплин — патофизиологии и патанатомии. У них представлена единая дисциплина — патология.

Вместе с тем, Болонская декларация постулирует сохранение культурного богатства и наследия различных традиций национальных систем образования. В этой связи опыт Украины и России, накопленный в течение многих десятилетий в вопросе преподавания патофизиологии и патанатомии в высшей медицинской школе, не только имеет право на существование, но и может оказаться полезным для университетов Западной Европы.

Что же касается сопоставления и сравнения приложения к диплому с формой, принятой в Западной Европе, то, не нарушая традиций национальных школ (преподавание двух самостоятельных дисциплин), в приложении к диплому может быть указано «патология» с расшифровкой: патанатомия, патофизиология.

Не вызывает никакого сомнения тот факт, что в XXI в. фундаментальные науки стали основной и эффективной движущей силой в медицине. Интеграция таких наиболее передовых и быстро развивающихся теоретических специальностей, как молекулярная биология, цитология, генетика, биофизика, в медицинских вузах традиционно осуществляется в рамках патофизиологии. Все чаще фундаментальные знания, полученные на кафедрах патофизиологии, используются для практических целей, особенно в диагностике заболеваний с применением неинвазивных методов. Все больше фундаментальные исследования ориентируются на конкретные прикладные цели.

Фундаментализация медицинского образования, важнейшая роль в которой принадлежит патофизиологии, эффективно способствует формированию творческого мышления у врачей всех специальностей. Именно патологическая физиология формирует у студента и врача такие качества, как способность к анализу и синтезу отдельных фактов, логическому моделированию конкретной ситуации и системному мышлению.

Как известно, медицинские специальности становятся все более узкими, что весьма характерно для медицинского образования стран Западной Европы. Российское и украинское образование всегда сопротивлялось такому подходу к высшему медицинскому образованию. И важнейшая роль в этом принадлежит такой интегративной медицинской науке, как патологическая физиология.

Именно патофизиология как фундаментальная наука способна, используя методы патогенетической классификации, систематизации, обобщения больших массивов информации по теоретическим дисциплинам, формулировать так на-

зываемые концепции, которые с единых позиций позволяют осмысливать широкий круг вопросов, касающихся природы и механизмов развития болезней человека.

Необходимо помнить, что России принадлежит честь одной из первых и с большим успехом отделить самостоятельную кафедру патологической физиологии от кафедры патологической анатомии, и было бы странно, что после того, как за границей что-то происходит (реформы), мы почему-то вернулись бы к старому.

И нужно ли в заключение приводить вывод, ради которого и написана настоящая статья: пора наконец подумать об обеспечении подрастающих поколений врачей подлинно научной медициной, пора показать им, что высшая школа — преемница и продолжательница лучших традиций, относящихся к сфере интеллектуального труда. Не является исключением в этом отношении и высшая медицинская школа, представляющая собой национальное достояние. Ибо высшая школа — социальный институт, решающий не только проблемы подготовки квалифицированных специалистов для различных отраслей экономики, но и воспроизводящий культурные ценности, во многом определяющие мировоззрение общества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолец А. А. Диалектика и патология // Врачеб. дело. — 1931. — № 7-8. — С. 311-316.
2. Добрынин В. А., Забусов Ю. Г. 110 лет кафедре патологической анатомии в Казани // Архив патологии. — 1976. — Т. 38, № 3. — С. 86-88.
3. Личный архив профессора И. А. Нуштаева.
4. Моррисон В. В., Нуштаев И. А. Александр Александрович Богомолец (К 125-летию со дня рождения) // Вестник Российской АМН. — 2006. — № 8. — С. 51-53.
5. Нуштаев И. А. Казанская патолого-анатомическая научная школа // Архив патологии. — 2004. — № 1. — С. 42-44.
6. Нуштаев И. Основоположник отечественной патофизиологии (К 160-летию со дня рождения Виктора Пашутина) // Мед. газета. — № 16 от 4.03.2005. — С. 15.
7. Возникновение и развитие медицинского факультета Московского университета в дореволюционный период (1765–1917) / М. А. Пальцев, А. М. Сточик, Ю. А. Шилин и др. // 225 лет 1-му Московскому ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинскому институту им. И. М. Сеченова. — М., 1990. — С. 5-106.
8. Пашутин В. В. Автобиография. Курс общей и экспериментальной патологии (патологическая физиология). — СПб., 1902. — Т. 2, ч. 1. — С. 18.
9. Перельман Л. Р. Саратовский период научной и общественной деятельности академика А. А. Богомольца (К 85-летию со дня рождения А. А. Богомольца) // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1966. — Т. 10, № 3. — С. 3-7.
10. Письма М. Я. Мудрова к М. Н. Муравьеву // Чтения в Обществе истории и древностей российских. — 1861. — Кн. III. — С. 28, 48, 50.
11. Рахматуллин И. М., Толтегина Т. Б. Виктор Васильевич Пашутин (1845–1901) // Казанский мед. журнал. — 1965. — № 4. — С. 88-90.
12. Schott H. Die Chronik der Medizin. — Belgium, 1997. — 650 s.



УДК 618.3-06:616.15

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

В. И. Линников, д-р мед. наук, доц.

ПРИОБРЕТЕННАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТРОМБОФИЛИЙ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 618.3-06:616.15

В. М. Запорожан, В. І. Лінніков

НАБУТА І ГЕНЕТИЧНІ ФОРМИ ТРОМБОФІЛІЙ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ ВІДШАРУВАННІ НОРМАЛЬНО РОЗТАШОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ

Одесский державный медицинский университет, Одесса, Украина

Обстежено 167 пацієнток (98 — ретроспективно і 69 — проспективно) з преєклампсією в анамнезі (у 28 із них вагітність ускладнилася передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (ПВНRP)) на наявність набутої та генетичних форм тромбофілій. У 80 % обстежуваних виявлено різні форми тромбофілій, а у 28 (із ПВНRP) — у 100 %. Патогенетично обґрунтована протитромботична профілактика з використанням мікродоз аспіріну, низькомолекулярного гепарину клексану як базового препарату з фертильного циклу та ранніх термінів вагітності дозволила в 100 % випадків запобігти розвитку тяжкої преєклампсії, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода й ПВНRP.

Ключові слова: преєклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, тромбофілія, клексан.

UDC 618.3-06:616.15

V. N. Zaporozhan, V. I. Linnikov

ACQUIRED AND GENETIC FORMS OF THROMBOPHILIA AT THE PREMATURE SEPARATION OF THE NORMALLY IMPLANTED PLACENTA

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

167 patients (98 — retrospective and 69 — prospective) with preeclampsia in anamnesis were inspected (28 patients of them has the pregnancy which was complicated by the premature separation of the normally implanted placenta (PSNIP) in the presence of acquired and genetic forms of thrombophilia. The different forms of thrombophilia were found out at 80 % inspected, and at 28 — with PSNIP — in 100 %. Pathogenetically grounded anticoagulation prophylaxis with the use of microdoses of aspirin, low-molecular-weight heparin fraxiparin as base preparation from a fertile cycle and early terms of pregnancy allowed the prevention of the development of severe preeclampsia, syndrome of delay of intrauterine development of a fetus and PSNIP in 100 % cases.

Key words: preeclampsia, premature separation of the normally implanted placenta, thrombophilia, clexane.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), которая нередко происходит при беременности, отягощенной преэклампсией, — осложнение, при котором развивается классическая острая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) с возникновением массивного акушерского кровотечения, циркуляторных расстройств, вплоть до полиорганной недостаточности. Частота ПОНРП, по обобщенным данным мировой литературы, колеблется в пределах 0,5–1 % по отношению ко всем родам [4].

Впервые описавший массивное акушерское кровотечение при ПОНРП De Lee (1901) называл это состояние «временной гемофилией», поскольку другие причины кровоточивости (осо-

бенно приобретенные формы) еще не были открыты.

Dieckmann (1936) обратил внимание, что у 25 % беременных с ПОНРП снижается концентрация фибриногена ниже 1 г/л и при этом развивается массивное кровотечение.

Jackson и Pritchard (1955) обнаружили, что помимо гипофибриногенемии у этих беременных развивается тромбоцитопения и отмечается снижение других факторов свертывания.

В конце XX в. (1987) были открыты антифосфолипидный синдром (АФС) и целый ряд ранее неизвестных, но наиболее распространенных форм генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к разнообразным тромботическим осложнениям — мутация фактора V Leiden,

мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), мутация протромбина Pt G20210A, полиморфизм гена-ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), полиморфизм тромбоцитарных рецепторов (1993–2000), — как основные причины приобретенной и генетических тромбофилий. Благодаря этому с принципиально новых позиций стало возможным оценить патогенез таких осложнений беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, невынашивание беременности, преэклампсии, тромбоэмболии, которые продолжают оставаться весьма актуальными проблемами для современного акушерства. Если ранее акушерские осложнения, например преэклампсии или ПОНРП, рассматривались в основном как симптомокомплекс и лечение их носило симптоматический характер, то на данном этапе развития современного акушерства интенсивно изучаются этиопатогенетические аспекты развития акушерских осложнений и разрабатываются принципы профилактики, исходящие из патогенетической их обоснованности. Однако, несмотря на то, что ПОНРП считается классической моделью ДВС-синдрома, роль тромбофилии в этиопатогенезе этого осложнения беременности до последнего времени не обсуждалась [3; 4].

Материалы и методы исследования

С целью выявления причинно-следственной связи между приобретенной (АФС), некоторыми генетическими формами тромбофилии и ПОНРП нами было обследовано 167 женщин с преэклампсией в анамнезе в возрасте 18–45 лет. Из них I группа (ретроспективно обследованные) состояла из 98 женщин. В эту группу набирались женщины по данным ка-тамнеза за последние пять лет; II группа (велась проспективно) представлена 69 беременными [2].

Основными клиническими критериями для отбора в обе группы стало наличие преэклампсии в анамнезе, дополнительными — отягощенной наследственности (ранние инсульты, инфаркты, тромбозы и преэклампсии по материнской линии), эпизоды тромбозов в анамнезе. Контрольную группу в нашем исследовании составили 50 беременных с неотягощенным течением гестационного процесса.

Исследование включало клиническое интервью и лабораторную диагностику (на наличие тромбофилий). Исследование системы гемостаза проводилось с выявлением молекулярных маркеров тромбоинемии (ТАТ, F1+2, D-димера). Определение их с учетом анамнестических данных являлось показанием для проведения исследований пациенткам, входившим в наше обследование, на наличие приобретенной АФС и генетических форм тромбофилий (мутация MTHFR C677T, FVLeiden, Pt G20210A).

Результаты исследования и их обсуждение

Особенность течения беременности в группе пациенток, обследованных ретроспективно, выражалась ранним началом и тяжелым течением преэклампсии. Зависимость выявленных форм тромбофилий и акушерских осложнений у беременных с преэклампсией отражена в таблице.

Методом диагностики полимеразной цепной реакции (ПЦР) у обследуемых женщин в этой группе с ПОНРП в анамнезе мутация FV Leiden выявлена в 8 (8,1 %) случаях, MTHFR — у 2 (2 %); гипергомоцистеинемия — у 9 (9,1 %), MTHFR + АФС — у 7 (7,1 %); FV Leiden + АФС — у 2 (2 %). Таким образом, генетические и сочетанные формы тромбофилий у женщин с ПОНРП в анамнезе выявлены у 28 (27,4 %) случаев.

Из 69 беременных, проспективно обследованных, I группу составили 24 (34,3 %) женщины, обратившиеся при планировании беременности; II группу — 25 (36,2 %) беременных, которым начали исследование в первом триместре беременности. В III группу вошло 20 (28,9 %) беременных с клиническим проявлением преэклампсии.

Антикоагулянтная терапия проводилась низкомолекулярным гепарином (НМГ) — клексаном, не требующим постоянного лабораторного контроля, но необходима оценка его эффективности. Отсутствие повышенных уровней маркеров тромбофилии свидетельствовало о положительном влиянии НМГ.

Итак, из 167 беременных с преэклампсией, мутация MTHFR обнаружена у 72 (43,1 %), FV Leiden — у 15 (9,1 %), Pt G20210A — у 9 (5,4 %). Всего генетические дефекты выявлены у 96 (57,4 %) об-

Таблица

Зависимость акушерских осложнений от дефектов гемостаза у женщин с преэклампсией в анамнезе, абс. (%)

Тромбофилия, n=98	Тяжелая преэклампсия	ПОНРП	Прерывание беременности в связи с преэклампсией	Преэклампсия	Тромбозы
FV Leiden	28 (28,5 %)	8 (8,1 %)	21 (21,3 %)	25 (25,4 %)	8 (38,1 %)
MTHFR	44 (44,8 %)	2 (2 %)	30 (30,6 %)	28 (28,5 %)	2 (2 %)
Гипергомоцистеинемия	36 (36,9 %)	9 (9,1 %)	42 (42,8 %)	39 (39,7 %)	3 (3 %)
АФС	11 (11,2 %)	—	—	5 (5,1 %)	—
Комбинированный генетический дефект	10 (10,2 %)	—	8 (8,1 %)	7 (7,1 %)	1 (1 %)
MTHFR+BA	2 (2 %)	7 (7,1 %)	2 (2 %)	2 (2 %)	—
FV Leiden +BA	7 (7,1 %)	2 (2 %)	5 (5,1 %)	3 (3 %)	1 (1 %)

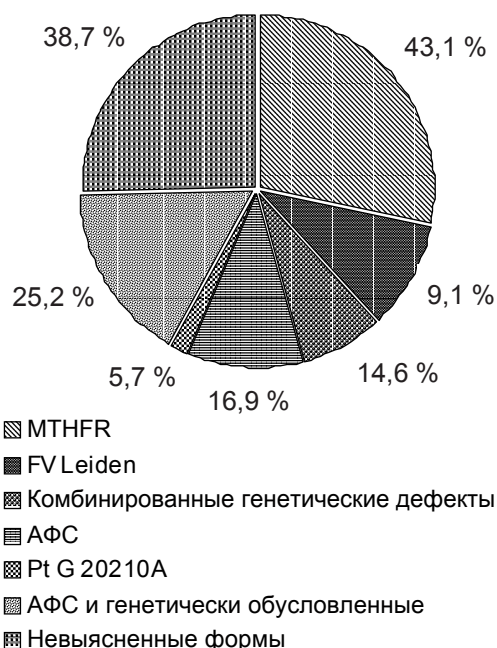


Рисунок. АФС и некоторые генетические формы тромбофилий у беременных с преэклампсией

следуемых пациенток, комбинированные генетические дефекты — у 24 (14,6%), АФС — у 27 (16,9%). Сочетанные АФС и генетические формы тромбофилий выявлены в нашем исследовании в 25 % случаев (рисунок).

В контрольной группе с неотягощенным течением гестационного процесса мутация МТНFR была выявлена у 3 (7 %) беременных, мутация FV Leiden — у 1 (2,3 %).

У 28 женщин, обследованных ретроспективно, ПОНРП развилась на фоне преэклампсии; 17 беременных с ПОНРП в анамнезе мы наблюдали проспективно.

В проспективной группе 49 пациенток мы готовили к беременности в фертильном цикле или вели их с ранних сроков беременности (I и II группы).

Несмотря на то, что профилактика могла носить дифференцированный характер, в зависимости от имеющегося дефекта гемостаза, базисной считалась терапия противотромботическими препаратами: в фертильном цикле — аспирин 75 мг; с наступлением беременности — низкомолекулярный гепарин клексан. Дополнительная терапия — витамины для беременных, фолиевая кислота (у пациенток с мутацией МТНFR C677T не менее 4 мг/сут в качестве базисной терапии + витамины В6, В12); полиненасыщенные жирные кислоты (Омега-3, эпадол), антиоксиданты.

Доза применяемых препаратов корректировалась в зависимости от уровня маркеров тромбофилии ТАТ, F1+2, D-димер, агрегационной активности тромбоцитов и результатов глобального теста, оценивающего функцию протеина С. После назначения фраксипарина и аспирина уже по истечении 10 дней была отмечена положитель-

ная динамика снижения маркеров тромбофилии. В результате длительной терапии с применением дифференцированной противотромботической и витаминотерапии в постоянном режиме 49 беременностей завершились рождением 49 живых доношенных детей. Не было ни одного случая ПОНРП, тяжелой преэклампсии или синдрома задержки внутриутробного развития плода.

В III группе из 20 (29,1 %) беременных у 18 (23,3 %) выявлены тромбофилии с симптомами, характеризующими среднюю и тяжелую степень преэклампсии. Из них на фоне проведенной терапии у 4 (5,8 %) удалось нивелировать признаки ФПН через 2 нед от начала лечения; у 8 (11,6 %) — преэклампсия протекала с легкой и средней степенью тяжести, а у 2 (2,8 %) беременных с выраженными симптомами преэклампсии было проведено оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения в сроках 33 и 35 нед по жизненным показаниям матери и плода: 1 ребенок жив и 1 погиб (антенатальная гибель плода). Это доказывает, что при тяжелых формах преэклампсии единственным эффективным методом лечения остается прерывание беременности оперативным путем [1].

Выводы

Генетическим, приобретенной (АФС) и сочетанным формам тромбофилий принадлежит важная этиопатогенетическая роль в развитии ПОНРП. Положительный эффект противотромботической терапии свидетельствует о патогенетическом характере терапии и, тем самым, о патогенетической роли тромбофилии в развитии ПОНРП.

Чем раньше начата противотромботическая терапия, тем благоприятнее течение гестационного процесса. Противотромботическая профилактика у женщин с ПОНРП в анамнезе позволяет не только пролонгировать беременность вплоть до положительного её исхода, но и предотвратить развитие тяжелой преэклампсии, синдрома потери плода и тромботических осложнений, что в свою очередь свидетельствует об общности патогенетических звеньев этих осложнений беременности у пациенток с тромбофилией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М., Линников В. И. Набуті та генетичні форми тромбофілій у патогенезі акушерської патології // Інтегр. антропологія. — 2006. — № 2. — С. 3-7.
2. Линников В. И. Диагностика, принципы лечения и профилактики тромбофилических состояний, обусловленных первичным антифосфолипидным синдромом у беременных, рожениц и родильниц: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — С. 16-20.
3. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М., 2001. — С. 269-274.
4. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // Thrombosis and Haemostasis. J. — 1999. — Vol. 82, N 2. — P. 634-641.

УДК 615.31.015:615.03

В. Д. Лук'янчук, д-р мед. наук, проф.

НОВІ ШЛЯХИ ЦІЛЕСПРЯМОВАНОГО ПОШУКУ ЗАСОБІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ КИСНЕДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ

Луганський державний медичний університет, Луганськ, Україна

УДК 615.31.015:615.03

В. Д. Лукьянчук

НОВЫЕ ПУТИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОИСКА СРЕДСТВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРЕКЦИИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ КИСЛОРОДОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Луганский государственный медицинский университет, Луганск, Украина

В статье приведены современные данные литературы о фармакологической коррекции патологических изменений, наблюдающихся в организме при гипоксическом синдроме. Указаны основные направления и принципиальные подходы к фармакотерапии данного патологического состояния. Представлен анализ протекторной активности вновь синтезированных соединений в качестве потенциальных антигипоксантов.

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксанта, производные тиазолидина, германийорганические соединения, фармакокоррекция.

UDC 615.31.015:615.03

V. D. Lukyanchuk

THE NEW WAYS OF EXPEDIENT RESEARCH OF DRUGS FOR PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF EXTREME OXYGEN DEFICIENCY CONDITIONS

The Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

The contemporary data concerning pharmacological correction of pathological processes that occur in an organism in hypoxic syndrome is given in the article. The main directions and fundamental approaches in pharmacological therapy of this pathological condition are described. There is given an analysis of protective activity of newly synthesized compounds as potential antihypoxants.

Key words: hypoxia, antihypoxants, thiazolidine derivatives, organic-germanium compounds, pharmacological correction.

Гіпоксичний синдром, що розвивається при недостатньому постачанні тканин киснем або при порушенні механізмів використання його тканинами, лежить в основі розвитку багатьох патологічних станів різної етіології, у тому числі екстремальних. Гіпоксична компонента є обов'язковим патогенетичним фактором практично будь-якої патології (серцево-судинної, гепатобіліарної, нейроендокринної, церебральної тощо) [1; 2].

Саме це й визначає постійно зростаючий інтерес фахівців до проблеми захисту організму від гіпоксії за допомогою антигіпоксантів, тобто тих засобів, які запобігають ушкодуючій дії гіпоксії на організм або усувають її. Ці засоби можуть використовуватися в екстремальних ситуаціях, пов'язаних із гострою кисневою недостатністю (медицина катастроф, спортивна й військова медицина), порушенням киснетранспортної функції крові, а також як засоби профілактики та лікування при системній

або регіонарній гіпоксії та ішемії життєво важливих органів [3–5]. Арсенал таких засобів досить обмежений, що визначає актуальність пошуку нових антигіпоксантів як серед відомих лікарських речовин, так і нових синтезованих органічних та елементоорганічних сполук.

Відповідно до сучасної концепції засоби фармакологічної корекції гіпоксичного синдрому повинні впливати на основні ланки його патогенезу, а саме: усувати енергетичний дисбаланс, зменшувати інтенсивність ендогенної інтоксикації, інгібувати метаболізм арахідонової кислоти, нормалізувати прооксидантно-антиоксидантну рівновагу, регулювати іонний гомеостаз, коригувати функціональний стан нейроендокринної системи, а також внутрішньоклітинну передачу сигналу [6].

Вважається, що ключовою ознакою метаболічних порушень гіпоксичного генезу є дисбаланс у синтезі макроергів і зміни вуглеводного обміну у

бік активації анаеробного гліколізу. Отже, можливість спрямованої фармакокорекції гіпоксичних станів може бути реалізована через вплив на енергетичний обмін [7; 8]. Існує кілька шляхів оптимізації енергетичного статусу клітини в умовах екстремальних киснедефіцитних станів, основним з яких варто вважати підвищення ефективності використання мітохондріями дефіцитного кисню внаслідок запобігання роз'єднанню окиснювання та фосфорилування й стабілізації мембран мітохондрій.

Такі властивості мають препарати з полівалентною дією — похідні амідинотіосечовини (гутимін, амтизол) та інгібітори окиснювання жирних кислот (предуктал, мілдронат) [7–10]. Механізм полівалентної протигіпоксичної дії цих лікарських засобів на молекулярному рівні полягає в їхній вираженій здатності стабілізувати мітохондріальні мембрани, запобігати інгібуванню дегідрогеназ циклу Кребса, роз'єднанню окиснювання та фосфорилування, збільшувати продукцію АТФ на одиницю споживаного дефіцитного O_2 , уникати нефосфорилуючих видів окиснювання — мікосомального та вільнорадикального, а також інгібувати окиснювання жирних кислот зі стимуляцією більш енергетично вигідного окиснювання глюкози. Все це забезпечує високу ефективність цих препаратів при гострих і хронічних киснедефіцитних станах різного генезу (інфаркт міокарда, інсульт, внутрішньоутробна гіпоксія плода, крововтрата та ін.).

Не менш ефективним є спосіб поліпшити енергетичний стан клітини шляхом ослаблення інгібування реакцій циклу Кребса, особливо підтримкою активності сукцинатоксидазної ланки. У цьому зв'язку перспективним напрямком є розробка сукцинатвмісних і сукцинатутворюючих препаратів [7; 8; 11]. Такі сукцинатвмісні препарати, як реамберин і мексидол, а також сукцинатутворюючі — мафусол і оксипутират натрію набули практичного використання при екстремальних гіпоксичних станах, як-от: гострі порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, гострі інтоксикації, тяжка травма, а також гострий панкреатит і перитоніт.

Перспективним вважається пошук антигіпоксиків, що є природними компонентами дихального ланцюга [7; 8]. До них належать цитохром С та убіхінон, які виконують функцію замісної терапії, оскільки при гіпоксії через структурні порушення мітохондрії, як відомо, втрачають частину своїх компонентів, у тому числі переносників електронів. Цитохром С є високоефективним засобом комбінованої терапії екстремальних станів різного генезу, включаючи асфіксію немовлят, тяжкі отруєння, травми, шок, печінкову кому та гострий інфаркт міокарда.

Сучасна концепція пошуку антигіпоксиків, що створюють штучні редокс-системи, має на меті компенсувати дефіцит природного акцептора електронів (кисню), що розвивається при гіпоксії [7; 8]. Із засобів, що формують штучні редокс-системи, у ме-

дичну практику впроваджений препарат оліфен (гіпоксен), що є синтетичним поліхіноном [12; 13]. Антигіпоксичний ефект препарату пов'язаний, у першу чергу, з наявністю в його структурі поліфенольного хінонового компонента, що бере участь у перенесенні електронів по дихальному ланцюгу, а також запобігає розвитку реакцій вільнорадикального окиснювання й утворення перекисів ліпідів. Гіпоксен ефективний при різних екстремальних станах, а саме тяжких травматичних ураженнях, шоку, крововтраті, великих оперативних втручаннях, інфаркті міокарда.

Потужними антигіпоксантами є також природні для організму макроергічні сполуки — АТФ і креатинфосфат (неотон) [14]. Креатинфосфат виконує роль резерву хімічної енергії й використовується для ресинтезу АТФ, терапевтичний ефект якої обумовлений як нейромедіаторними властивостями (вплив на адрено-, холіно-, пуринові рецептори), так і впливом на обмін речовин і клітинні мембрани продуктів її деградації: АМФ, цАМФ, аденозину, інозиту. Ці антигіпоксанти набули широкого застосування в різних галузях медицини, у т. ч. ургентної.

З огляду на важливу роль у патогенезі гіпоксії вільнорадикальних процесів, стабілізація клітинних мембран і відновлення окисного гомеостазу повинні становити один з основних ефектів у фармакодинаміці сучасних антигіпоксиків [2; 15]. Саме з антиокисними властивостями пов'язують антигіпоксичну дію емоксипіну, бемітилу, дибунолу, токоферолу ацетату, кверцетину, цитохрому С, а також таких природних для організму антиоксидантів як супероксиддисмутаза і глутатіон, які застосовуються при різних екстремальних станах.

Важливу роль у патогенезі гіпоксичного синдрому відіграє порушення іонного гомеостазу організму, зокрема — трансмембранного транспорту кальцію, внаслідок чого нагромаджується чимала кількість внутрішньоклітинного кальцію. Останній, як відомо, активує мітохондріальні фосфоліпази, що каталізують реакції, продукти яких роз'єднують окисне фосфорилування та створюють передумови для активації продуктів ліпідперекиснення. У цьому зв'язку особливого значення у фармакотерапії гіпоксичного синдрому набувають блокатори кальцієвих каналів. Їх інтегральний протигіпоксичний ефект як біохімічного процесу зводиться до зниження концентрації вільного кальцію у цитоплазмі, стимуляції енергетичного метаболізму, усунення ацидозу й зниження активації перекисного окиснювання ліпідів [2; 15; 16].

Відомо, що зростання активності мембранних фосфоліпаз в умовах гіпоксії з одночасним підвищенням у тканинах рівня ненасичених жирних кислот приводить до прискорення їхнього метаболізму як циклооксигеназним, так і ліпоксигеназним шляхом з посиленою продукцією простаноїдів: тромбоксану, простагландинів і лейкотрієнів, що є відомими прогіпоксантами [2]. До інгібіторів метаболізму арахідонової кислоти, які виявляють виражену

антигіпоксичну дію, належать інгібітори фосфоліпаз (мекаприн, хлорохін, бетаметазон), ліпоксигеназ (лінолеат гідроксамової кислоти, кверцетин з ацетилсаліциловою кислотою), а також синтезу тромбосанів імідазол [10]. Зокрема, експериментальними дослідженнями, проведеними на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету, доведено, що застосування комбінації біофлавоноїду кверцетину з ацетилсаліциловою кислотою при гострій гіпоксичній гіпоксії, поєднаній із гіпертермією, виявляє виражену антиліпоксигеназну дію, що реалізується 100%-м виживанням експериментальних тварин при повній загибелі щурів у контролі [17].

І, нарешті, не можна не відзначити значну роль порушень аденілатциклазної системи передачі внутрішньоклітинного сигналу в патогенезі гіпоксії: застосування препаратів, що стимулюють синтез цАМФ у клітині, виявляє виражену протигіпоксичну дію [2; 10; 15]. До таких засобів належать інгібітори фосфодіестерази (ксантини, кверцетин, блокатори кальцієвих каналів), а також аденозин й ізопреналін. Ці медикаменти сприяють посиленню передачі внутрішньоклітинного сигналу за аденілатциклазним шляхом, а також сприятливо впливають на киснетранспортну, метаболічну та реологічну функції еритроцитів, гальмують агрегацію тромбоцитів, стимулюють гемодинаміку та біоенергетику.

Незважаючи на досить різноманітний асортимент існуючих сьогодні антигіпоксантив, проблема фармакологічної корекції гіпоксичного синдрому ще далека від розв'язання. Це можна пояснити в першу чергу одновекторністю дії більшості сучасних антигіпоксантив, які найчастіше не мають впливу на кілька ланок патогенезу гіпоксії. На жаль, більшість антигіпоксантив не позбавлені низки побічних ефектів і протипоказань, що істотно обмежують їхнє застосування. Крім того, ефективність багатьох препаратів обмежена їх порівняно низькою біодоступністю, що потребує застосування високих доз, необхідних для досягнення бажаного ефекту [7; 8; 18].

У цьому зв'язку особливої актуальності набула розробка антигіпоксантив із заданими оптимальними фармакокінетичними параметрами та фармакодинамічними ефектами, які одночасно вирізнялися б високою безпекою.

Співробітниками кафедри фармакології Луганського державного медичного університету досліджена фармакодинаміка та фармакокінетика координаційних сполук германію з різними біолігандами, синтезованих на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова під керівництвом проф. І. Й. Сейфулліної на різних моделях гіпоксії.

Доведено, що координаційні сполуки германію з нікотиною кислотою й нікотинамідом (рис. 1) мають високу протекторну активність в умовах гіпоксичного синдрому при різних екстремальних станах, зокрема таких, як гіпоксія замкнутого простору, у тому числі на фоні перегріву, синдром тривалого роздавлювання, гостра церебральна ішемія, гостра інтоксикація динітрофенолом, що роз'єднує окисне фосфорилування, закрита черепно-мозкова травма та ін. [19–21].

Відомі нині характеристики фармакодинаміки потенційних антигіпоксантив серед германійорганічних сполук наводяться на рис. 2.

Особливо слід зазначити здатність комплексних сполук германію коригувати вміст основних компонентів мітохондріального та мікросомального електрон-транспортних ланцюгів гепатоцитів, стабілізувати процеси тканинного дихання та детоксикації, а також нормалізувати біоенергетичні процеси в клітині, у тому числі шляхом модифікації активності ферментів енергетичного обміну.

Багаторічний досвід роботи співробітників нашої кафедри довів перспективність пошуку антигіпоксантив серед похідних тіазолідину (рис. 3), синтезованих у лабораторії кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету під керівництвом проф. Р. Б. Лесика.

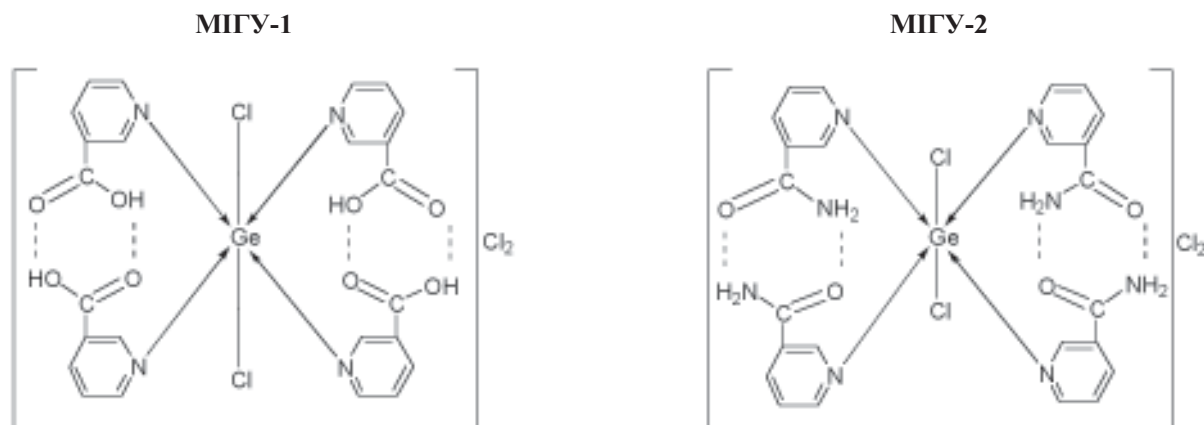


Рис. 1. Координаційні сполуки германію з нікотиною кислотою (МІГУ-1) і нікотинамідом (МІГУ-2)



Рис. 2. Основні ланки патогенезу гіпоксичного синдрому та точки дії координаційної сполуки германію з нікотиною кислотою

Так, встановлено, що сполука під лабораторним шифром Les-15 має чималу протекторну дію в умовах гіпоксії замкнутого простору, Les-2140 — при гострій гіпоксичній гіпоксії з наростаючою гіперкапнією у нагріваючому мікрокліматі, а Les-13 — в умовах гострої ішемії головного мозку [22–24].

Проведені комплексні дослідження дозволяють зробити висновок, що механізм протигіпоксичної та протиішемічної дії похідних тіазолідину досить багатогранний. Встановлено, що дані сполуки реалізують свій протекторний ефект завдяки запобігання

формуванню розповсюдженої мембранопатії шляхом регуляції прооксидантно-антиоксидантного профілю внаслідок вираженої антиоксидантної дії з антирадикальними властивостями. Поряд із цим, потенційні антигіпоксанти коригують вміст основних компонентів аденілнуклеотидної системи, модифікують активність основних ферментів енергетичного гомеостазу, а також нормалізують рівень основних показників вуглеводного обміну при гіпоксичному синдромі. Свою протекторну активність похідні тіазолідину реалізують також за рахунок ко-

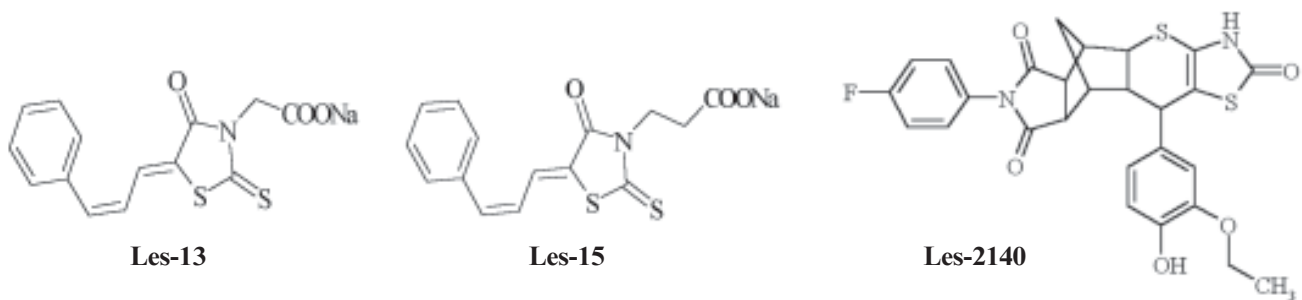


Рис. 3. Похідні тіазолідину: Les-13 (5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ацетат натрію); Les-15 (5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіонат натрію); Les-2140 (9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-дізапентацикло [9.5.1.02,10.04,8.012,16] гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон)

рекції вмісту основних компонентів мітохондріального та мікосомального електрон-транспортних ланцюгів гепатоцитів, стабілізуючи процеси тканинного дихання та детоксикації. Не менш важливу роль у протигіпоксичному ефекті досліджуваних сполук відіграє їхня здатність підсилювати функціонування захисно-компенсаторних функцій організму на етапі біотранспорту ендотоксинів в умовах гострої гіпоксії.

Досліджувані потенційні антигіпоксанти як серед германійорганічних сполук, так і похідних тіазолідину мають гарні перспективи застосування, оскільки вони не тільки пригнічують вільнорадикальне окиснювання та запобігають дисбалансу прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, але й нормалізують саму основу життєдіяльності клітини — її енергетику, що визначає всі інші функції. Особливо багатобічним уявляється використання нових синтезованих антигіпоксантів у критичних станах, де вони можуть запобігати розвитку необоротних змін в органах і врятувати життя хворому.

До сказаного варто додати, що як координаційні сполуки германію з різними біолігандами, так і похідні тіазолідину належать до IV класу токсичності і є практично безпечними для теплокровних, у т. ч. і для людини.

Таким чином, на підставі аналізу численних даних літератури й результатів власних досліджень можна стверджувати, що найбільш перспективним підходом до фармакокорекції гіпоксичних станів, у тому числі екстремального генезу, є пошук ефективних і безпечних антигіпоксантів серед нових синтезованих сполук, основою фармакологічної дії яких є здатність коригувати всі ланки патогенезу киснезалежних патологічних станів. Пошук лікарських речовин із протигіпоксичною дією є більш обґрунтованим, ніж дослідження такої активності в досить обмеженої кількості існуючих засобів-антигіпоксантів не тільки через нездатність останніх комплексно впливати на багатогранний патогенез гіпоксії, її клінічні прояви та наслідки, але й через їхню низьку ефективність, наявність побічних ефектів і неможливість використання з метою монотерапії. Тому пошук і розробка нових сполук, основою фармакодинаміки яких є антигіпоксична активність, дозволить значно розширити перелік даної групи ліків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. — М.: Медицина, 1988. — 287 с.
2. Савченко Л. В., Лукьянчук В. Д. Современные представления о генезе гипоксического синдрома и принципах его фармакокоррекции (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал АМН України. — 1997. — Т. 3, № 4. — С. 554-566.
3. Бородин А. Д. Роль антигипоксантов в комплексной терапии экстремальных состояний // Общая и неотлож. хирургия. — 1991. — № 21. — С. 86-90.
4. Копцов С. В., Вахрушев А. Е., Павлов Ю. В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости. — 2002. — № 2. — С. 54-56.
5. Смирнов А. В., Криворучко Б. И. Антигипоксанта в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 2. — С. 50-55.
6. Оковитый С. В., Смирнов А. В. Антигипоксанта // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2001. — Т. 64, № 3. — С. 76-80.
7. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (Часть I) // ФАРМиндекс-ПРАКТИК. — 2004. — Вып. 6. — С. 30-39.
8. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (Часть II) // ФАРМиндекс-ПРАКТИК. — 2005. — Вып. 7. — С. 48-63.
9. Семиголовский Н. Ю. Применение антигипоксантов в остром периоде инфаркта миокарда // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 2. — С. 56-59.
10. Румянцев С. А., Врублевский О. П., Гридчик И. Е. Антигипоксанта в лечении острого поражения головного мозга // Рус. мед. журнал. — 1999. — Т. 7, № 1. — С. 28-32.
11. Левитина Е. В. Влияние мексидола на клинко-биохимические проявления перинатальной гипоксии у новорожденных детей // Эксперим. и клин. фармакология. — 2001. — Т. 64, № 5. — С. 34-36.
12. Александрова А. Е., Енохин С. Ф., Медведев Ю. В. Антигипоксическая активность и механизм действия олифена // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Мат-лы Второй Всерос. конф. — М., 1999. — С. 5.
13. Смирнов В. С., Кузьмич М. К. Гипоксен. — СПб.: ФАРМиндекс-ПРАКТИК, 2001. — 104 с.
14. Перепеч Н. Б. Неотон (механизмы действия и клиническое применение). — 2-е изд. — СПб.: Б. И., 2001. — 96 с.
15. Лукьянчук В. Д., Савченко Л. В. Антигипоксанта: состояние и перспективы // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 4. — С. 72-79.
16. Смирнов А. В., Аксенов И. В., Зайцева К. К. Коррекция гипоксических и ишемических состояний с помощью антигипоксантов // Военно-мед. журнал. — 1992. — № 10. — С. 36-40.
17. Савченко Л. В. Экспериментальне обґрунтування шляхів лікарської профілактики гіпоксії замкнутого простору в нагріваючому мікрокліматі: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Ін-т фармакології та токсикології АМН України. — К., 1999. — 36 с.
18. Костюченко А. Л., Семиголовский Н. Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов. — СПб.: ФАРМиндекс-ПРАКТИК, 2002. — Вып. 3. — С. 102-122.
19. Немайх О. Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05 / Нац. фарм. ун-т МОЗ України. — Харків, 2004. — 20 с.
20. Чадова Л. В., Сейфулліна І. Й., Ткаченко В. М. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності протиішемічних засобів серед координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 6. — С. 19-22.
21. Бабенко М. Н., Сейфулліна І. Й., Ткаченко В. Н. Изучение возможных путей детоксикации при остром отравлении динитроортокрезолом и применении координационного соединения германия с никотиномидом // Там же. — № 4 (90). — С. 18-20.
22. Оглоблін М. В. Пошук засобів профілактики ішемії головного мозку серед антиоксидантів в ряду похідних тіазолідину: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05 / Нац. фарм. ун-т МОЗ України. — Харків, 2006. — 20 с.
23. Ткаченко С. В., Лесик Р. Б., Лук'янчук В. Д. Порівняльна оцінка протигіпоксичної дії похідних тіазолідину // Фарм. журнал. — 2004. — № 5. — С. 88-93.
24. Рензак С. Я., Лесик Р. Б., Зіменковський Б. С. Скринінг потенційних антигіпоксантів із термопротекторними властивостями серед похідних тіазолідину // Матер. III Нац. з'їзду фармакологів України. — Одеса, 2006. — С. 120-121.

УДК 616-003.9+[616-001.4:616-089.843]:616.71-007.234+577.73

А. Г. Гулюк, д-р мед. наук, проф.,

Н. А. Борченко

ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОСТНОЙ РАНЫ И ИНТЕГРАЦИИ ВНУТРИКОСТНОГО ИМПЛАНТАТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА У ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-003.9+[616-001.4:616-089.843]:616.71-007.234+577.73

А. Г. Гулюк, Н. А. Борченко

ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ КІСТКОВОЇ РАНИ ТА ІНТЕГРАЦІЇ ВНУТРІШНЬОКІСТКОВОГО ІМПЛАНТАТА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Метою цього дослідження було вивчення впливу початкового стану кісткової тканини на результат загоєння кісткової рани та інтеграцію внутрішньокісткового імплантату у щурів репродуктивного віку і старих тварин. Було встановлено, що при загоєнні кісткової рани, а також при інтеграції імплантату простежується чіткий взаємозв'язок між початковим станом КТ і розвитком продуктивної або деструктивної запальної реакції. З віком в умовах дії системного стресового фактора принципово змінюються механізми відповіді кісткової тканини на локальну травму. Немає вірогідних відмінностей між активністю маркерів репаративної регенерації кісткової тканини при інтеграції та дезінтеграції імплантату в умовах системного остеопорозу. Сформульовані схеми реакції кісткової тканини на локальну травму і введення чужорідного тіла залежно від її початкового стану в експериментальних тварин різного віку.

Ключові слова: кісткова тканина, імплантат, інтеграція, системний остеопороз, вік.

UDC 616-003.9+[616-001.4:616-089.843]:616.71-007.234+577.73

A. G. Gulyuk, N. A. Borchenko

PECULIARITIES OF BONE WOUND HEALING AND ENDO-OSSEOUS IMPLANT INTEGRATION ON EXPERIMENTAL SYSTEMIC OSTEOPOROSIS IN ANIMALS OF DIFFERENT AGE

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The aim of following study was to investigate influence of initial condition of the bone on the result of bone wound healing and endo-osseous implant' integration in reproductive and old rats are given. It was found out that close interconnection between initial condition of the bone and development of either productive or destructive inflammatory process can be followed in bone wound healing as well as in implant integration. Mechanisms of bone tissue response to local trauma influenced by action of systemic stress factor are distinct in kind at different age. There are no significant differences in bone regeneration markers' activity between integration and disintegration of an implant. Schemes illustrating bone response on local trauma and implantation depending on its initial condition in experimental animals of different age are given.

Key words: bone, implant, integration, systemic osteoporosis, age.

Прогнозирование результатов лечения выступает одним из важнейших аспектов планирования любых хирургических вмешательств, в том числе связанных с травмой костной ткани (КТ). Особую актуальность эта проблема приобретает при планировании внутрикостной имплантации. Однако на сегодняшний день недостаточно конкретных данных о том, какие факторы и механизмы играют решающую роль при заживлении

костной раны, особенно при введении в нее инородного тела, которым, по сути, есть имплантат. Тем не менее, ясно, что одним из важнейших факторов при этом является исходное состояние КТ.

Очевидно, что для прогнозирования исхода заживления костной раны с учетом влияния определенных факторов прежде всего необходимо выяснить патофизиологические механизмы их действия. В связи с этим целью настоящего ис-

следования стало изучение влияния исходного состояния КТ на результат заживления костной раны и интеграцию внутрикостного имплантата.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проводился на 40 самках белых крыс линии Вистар в возрасте 17 мес на момент начала эксперимента. Были сформированы следующие группы животных:

— здоровые;

— ложнооперированные — лапаротомия с ревизией брюшной полости и последующим послойным ушиванием передней брюшной стенки;

— крысы с системным остеопорозом (ОП) — эстрогендефицитно-алиментарная модель ОП, включающая овариоэктомию и получение низкокальциевой диеты [1].

Через 1 мес после начала эксперимента животным всех групп имплантировались титановые винты (Ш 1 мм, длина 3,5 мм, марка титана ВТ-01-1) в область диафиза бедренной кости; на второй бедренной кости формировалось костное ложе под имплантат. Препаровка КТ осуществлялась под охлаждением стерильным изотоническим раствором хлорида натрия на скорости вращения фрезы до 1500 об/мин. Все оперативные вмешательства выполнялись под кетаминным наркозом.

Выводили животных из эксперимента через 3 нед и 3 мес путем кровопускания из сердца под глубоким тиопенталовым наркозом. Выделялись бедренные кости, при этом проводилась визуальная оценка заживления костной раны. Исследование биохимических маркеров заживления костной раны проводилось через 3 нед, а патоморфологическое исследование — через 3 нед и 3 мес после имплантации. В качестве маркеров репаративной регенерации КТ нами использовались показатели активности эластазы [2], кислой и щелочной фосфатаз (КФ, ЩФ) [3], а также общей протеолитической активности (ОПА) [4] в над-

осадочной жидкости гомогената КТ. В дальнейшем полученные данные подвергались статистической обработке при помощи теста Стьюдента [5] и сравнению с результатами исследования аналогичного направления, проведенного нами на самках крыс репродуктивного возраста (10–12 мес) [6]. Точные значения показателя Р рассчитывали по Е. В. Монцевичу-Эрингене [7].

Результаты исследования и их обсуждение

При визуальной оценке заживления костной раны и интеграции имплантата группы животных были следующим образом разделены на подгруппы (табл. 1).

Можно видеть, что осложнения при заживлении сформированного костного ложа наблюдались в группе ложнооперированных крыс и животных с ОП и отсутствовали у здоровых особей. Очевидно, это указывает на влияние общего состояния организма (операционный стресс) на ход заживления костной раны.

Особое внимание необходимо акцентировать на результатах имплантации у животных с ОП. Дезинтеграция имплантата в условиях смоделированного системного ОП наблюдалась вдвое чаще, чем у здоровых, и вчетверо чаще, чем у ложнооперированных крыс. Это согласуется с результатами, полученными нами ранее у животных репродуктивного возраста [6].

1. Здоровые животные

При нормальной интеграции имплантата по сравнению с заживлением костного ложа без осложнений у животных репродуктивного возраста снижалась активность эластазы, однако не было отличий в активности КФ. Также не было отличий в активности ЩФ; ОПА при имплантации снижалась. В целом это свидетельствует об относительно низкой интенсивности резорбции вокруг инородного тела в нормальной КТ. Интенсивность остеогенеза при этом не изменялась. Снижение ОПА, возможно, есть следствием угне-

Распределение экспериментальных животных по характеру заживления костной раны при выводе из эксперимента, %

Таблица 1

Срок	Вмешательство	Исход	Здоровые	Ложнооперированные	Остеопороз
3 нед	Имплантация	Интеграция	80,0	90,0	58,3
		Дезинтеграция	20,0	10,0	41,7
	Формирование костного ложа	Заживление	100,0	90,0	91,7
		Осложнения	—	10,0	8,3
3 мес	Имплантация	Интеграция	—	100,0	66,7
		Дезинтеграция	—	—	33,3
	Формирование костного ложа	Заживление	—	100,0	10,0
		Осложнения	—	—	—
Σ	Имплантация	Интеграция	80,0	91,7	60,0
		Дезинтеграция	20,0	8,3	40,0
	Формирование костного ложа	Заживление	100,0	91,7	93,3
		Осложнения	—	8,3	6,7

тающего влияния имплантата на продуктивное воспаление как начальный этап репаративной регенерации КТ.

У старых крыс, напротив, при неизменной активности КФ активность эластазы при имплантации была сравнительно выше, что указывает на усиление резорбции КТ при введении имплантата (табл. 2). На фоне сниженной активности ЩФ повышалась ОПА. Снижение активности ЩФ указывает на торможение остеогенеза (возможно, обусловленное влиянием инородного тела), а более высокая, чем при травме, ОПА наряду с повышением активности эластазы, вероятно, указывает на более интенсивное течение продуктивной воспалительной реакции вокруг имплантата, чем при заживлении костной раны без инородного тела.

Таким образом, у здоровых животных репродуктивного возраста при введении имплантата тормозится резорбция КТ, интенсивность остеогенеза остается прежней. Однако неясно, отража-

ет ли снижение активности маркеров резорбции только лишь снижение ее интенсивности либо торможение во времени по сравнению с заживлением костной раны; у здоровых старых крыс при введении имплантата усиливается резорбция КТ, при этом тормозится остеогенез.

При нормальной интеграции имплантата у старых животных активность эластазы, КФ и ОПА была достоверно выше, чем у животных репродуктивного возраста, наряду с этим наблюдалась выраженная тенденция к снижению активности ЩФ. При заживлении костной раны без введения имплантата у старых крыс активность эластазы, КФ и ОПА также была выше, чем у животных репродуктивного возраста, при этом не было отличий в активности ЩФ.

Следовательно, у здоровых животных с возрастом при заживлении костной раны возрастает интенсивность процессов резорбции, уровень же остеогенеза остается прежним; при протекании репаративных процессов вокруг имплантата

Таблица 2

Активность маркерных ферментов костной ткани при нормальном и патологическом течении процесса заживления при формировании ложа под имплантат и имплантации у крыс через 3 нед, нкат/г

Маркеры	Манипуляция	Здоровые			Ложнооперированные			Остеопороз		
		Без осложнений	Осложнения	Δ , %; Р	Без осложнений	Осложнения	Δ , %; Р	Без осложнений	Осложнения	Δ , %; Р
Эластаза	Имплантация	8,51± ±0,52	7,17± ±1,44	-15,70 0,44	6,81± ±0,78	—	—	8,12± ±1,15	8,24± ±1,39	+1,50 0,92
	Формирование ложа Δ , %; Р	7,67± ±0,37 -9,90 0,21	—	—	7,17± ±0,66 +5,30 0,69	—	—	9,03± ±0,57 +1,50 0,92	—	—
КФ	Имплантация	23,30± ±0,57	25,99± ±8,67	+11,50 0,77	24,64± ±1,97	—	—	26,09± ±1,81	30,17± ±1,73	+15,60 0,15
	Формирование ложа Δ , %; Р	22,76± ±1,09 -2,30 0,69	—	—	23,81± ±1,20 -3,40 0,69	—	—	25,09± ±1,17 -3,80 0,62	—	—
ЩФ	Имплантация	156,16± ±14,30	316,60± ±5,98	+102,5 <0,001	232,11± ±16,51	—	—	191,15± ±19,51	415,16± ±54,18	+117,2 0,005
	Формирование ложа Δ , %; Р	182,19± ±15,81 +16,70 0,25	—	—	247,90± ±13,87 +6,80 0,49	—	—	184,52± ±15,31 -3,50 0,77	—	—
ОПА	Имплантация	1,15± ±0,08	0,95± ±0,24	-17,40 0,44	1,00± ±0,14	—	—	1,04± ±0,10	1,06± ±0,32	+1,90 0,92
	Формирование ложа Δ , %; Р	1,08± ±0,08 -6,10 0,56	—	—	0,84± ±0,07 -16,00 0,33	—	—	1,11± ±0,10 +6,70 0,62	—	—

Примечание. * — Показатели при патологии достоверно отличаются от нормальных; ** — показатели при травме достоверно отличаются от имплантации; здесь и далее: Δ — смещение показателя; Р — вероятность подтверждения нулевой гипотезы.

процессы резорбции интенсифицируются в еще большей мере, в то время как уровень остеогенеза снижается у старых животных по сравнению с животными репродуктивного возраста.

При дезинтеграции имплантата по сравнению с нормальной интеграцией у крыс репродуктивного возраста повышалась активность эластазы и КФ, что отражает усиление резорбции; ОПА при этом не отличалась от таковой при нормальной интеграции. Активность ЩФ при этом повышалась, вероятно, за счет компенсаторного усиления остеогенеза и фракции лейкоцитарной ЩФ, активность которой при исследовании в гомогенате КТ выявляется наряду с костным изоферментом.

У старых крыс при этом снижалась активность эластазы, но повышалась активность КФ (см. табл. 2). Общая протеолитическая активность была ниже, чем при нормальной интеграции имплантата, активность же ЩФ существенно возрастала. На наш взгляд, снижение активности эластазы и ОПА при повышенной активности КФ и ЩФ свидетельствует о разбалансировке репаративной регенерации КТ, нарушении баланса процессов остеогенеза и резорбции. В то же время, снижение активности эластазы и ОПА указывает на торможение деструктивных явлений в костной ткани, но, опять-таки, неясно, снижается ли их интенсивность или они отсрочены во времени. Неясно также, почему при наличии воспалительного процесса с морфологически явной картиной деструкции не повышается ОПА, т. е. не регистрируется высокая активность протеаз. Возможно, имеются какие-то отличия в самом ходе воспалительной реакции, либо пик активности маркеров деструкции приходится на более поздние сроки.

Необходимо отметить, что у старых крыс по сравнению с животными репродуктивного возраста при дезинтеграции имплантата отмечались более высокие значения ОПА, в активности же остальных маркеров существенных отличий выявлено не было.

Таким образом, если у здоровых животных репродуктивного возраста дезинтеграция имплантата помимо усиления резорбции сопровождается компенсаторным усилением остеогенеза, то у здоровых старых крыс, вероятно, происходит разбалансировка этих процессов.

2. Ложнооперированные животные

При нормальной интеграции имплантата по сравнению с заживлением костного ложа без осложнений у животных репродуктивного возраста снижалась активность эластазы и ОПА, однако не было отличий в активности КФ и ЩФ. Очевидно, что аналогичная картина — некоторое угнетение резорбции при сохраняющейся интенсивности остеогенеза — наблюдалась у здоровых крыс такого же возраста.

У старых крыс при этом активность эластазы, КФ и ЩФ была такой же, как при заживлении костной раны без инородного тела, однако ОПА повышалась (см. табл. 2).

Анализ этих данных позволяет отметить, что у ложнооперированных животных репродуктивного возраста введение инородного тела в костную рану приводит к некоторому торможению активности эластазы, т. е. более поздним этапам резорбции. Интенсивность остеогенеза при этом сохраняется. Повышение же ОПА, вероятно, отражает усиление реактивности организма как адаптивную реакцию на операционную травму. У старых ложнооперированных крыс введение инородного тела в костную рану не отражается на интенсивности процессов остеогенеза и резорбции, однако ОПА повышается.

При этом при нормальной интеграции имплантата у старых ложнооперированных крыс существенно выше активность эластазы, а также активность КФ и ЩФ; ОПА, однако, ниже, чем у животных репродуктивного возраста. При нормальном заживлении костной раны без инородного тела наблюдается аналогичная картина. Очевидно, у старых ложнооперированных крыс процессы резорбции протекают более интенсивно, чем у животных соответствующей группы репродуктивного возраста. Нельзя сделать однозначный вывод о ходе процессов остеогенеза, т. к. активность ЩФ у старых животных выше, чем у крыс репродуктивного возраста, при более низких значениях ОПА. Это может отражать нарушение созревания остеоида при высоком уровне его синтеза у старых крыс. Необходимо отметить, что увеличение интенсивности как резорбции, так и синтеза остеоида по сравнению с животными репродуктивного возраста больше при имплантации, чем при травме.

При дезинтеграции имплантата по сравнению с нормальной интеграцией у ложнооперированных крыс репродуктивного возраста неизменной оставалась активность КФ, активность же эластазы, ЩФ и ОПА снижались. Таким образом, дезинтеграция имплантата у животных этой группы сопровождается угнетением остеогенеза при сохраняющейся активности КФ, при том, что снижается активность эластазы, обуславливающей более поздние этапы резорбции. Опять-таки, нельзя с уверенностью сказать, запаздывает ли пик активности эластазы или ее активность снижена, либо верно и то и другое.

По сравнению со здоровыми животными у крыс репродуктивного возраста при интеграции имплантата наблюдалось сравнительное снижение интенсивности резорбции и остеогенеза, но при этом повышалась ОПА. При дезинтеграции имплантата интенсивность резорбции и остеогенеза также была ниже, ОПА несколько повышалась. При заживлении костного ложа угнетались

**Сравнение активности
маркерных ферментов костной ткани
в группах экспериментальных животных
через 3 нед при заживлении костного дефекта
без осложнений, нкат/г**

Маркеры	Группы		
	Здоровые	Ложнооперированные	Остеопороз
Эластаза	7,67±0,37	7,17±0,66 $\Delta_1 = -6,5 \%$ ($P_1 = 0,49$)	9,03±0,57 $\Delta_1 = +17,7 \%$ ($P_1 = 0,06$) $\Delta_2 = +25,9 \%$ ($P_2 = 0,05$)*
КФ	22,76±1,09	23,81±1,20 $\Delta_1 = +4,6 \%$ ($P_1 = 0,56$)	25,09±1,17 $\Delta_1 = +10,2 \%$ ($P_1 = 0,15$) $\Delta_2 = +5,4 \%$ ($P_2 = 0,43$)
ЩФ	182,19±15,81	247,90±13,87 $\Delta_1 = +36,1 \%$ ($P_1 = 0,008$)*	184,52±15,31 $\Delta_1 = +1,3 \%$ ($P_1 = 0,92$) $\Delta_2 = -25,6 \%$ ($P_2 = 0,008$)*
ОПА	1,08±0,08	0,84±0,07 $\Delta_1 = -22,2 \%$ ($P_1 = 0,04$)*	1,11±0,10 $\Delta_1 = +2,8 \%$ ($P_1 = 0,84$) $\Delta_2 = +32,1 \%$ ($P_2 = 0,04$)*

Таблица 3

**Сравнение активности маркерных ферментов
костной ткани в группах экспериментальных
животных через 3 нед
при интеграции имплантата без осложнений, нкат/г**

Маркеры	Группы		
	Здоровые	Ложнооперированные	Остеопороз
Эластаза	8,51±0,52	6,81±0,78 $\Delta_1 = -20,0 \%$ ($P_1 = 0,09$)	8,12±1,15 $\Delta_1 = -4,6 \%$ ($P_1 = 0,77$) $\Delta_2 = +19,2 \%$ ($P_2 = 0,39$)
КФ	23,30±0,57	24,64±1,97 $\Delta_1 = +5,8 \%$ ($P_1 = 0,49$)	26,09±1,81 $\Delta_1 = +12,0 \%$ ($P_1 = 0,16$) $\Delta_2 = +5,9 \%$ ($P_2 = 0,63$)
ЩФ	156,16±14,30	232,11±16,51 $\Delta_1 = +48,6 \%$ ($P_1 = 0,003$)*	191,15±19,51 $\Delta_1 = +22,4 \%$ ($P_1 = 0,18$) $\Delta_2 = -17,6 \%$ ($P_2 = 0,13$)
ОПА	1,15±0,08	1,00±0,14 $\Delta_1 = -13,0 \%$ ($P_1 = 0,38$)	1,04±0,10 $\Delta_1 = -9,6 \%$ ($P_1 = 0,39$) $\Delta_2 = +4,0 \%$ ($P_2 = 0,84$)

Примечание. В табл. 3, 4: Δ_1 — смещение показателя в опытных группах животных по сравнению со здоровыми; Δ_2 — по сравнению с ложнооперированными; P_1, P_2 — вероятности подтверждения нулевой гипотезы в соответствующих вариантах сравнения; * — отличия достоверны ($P < 0,05$).

операционной травмы, вероятно, иной. Интенсивность резорбции по КФ остается такой же, как у здоровых животных, несколько снижается активность эластазы, что отражает торможение более поздних этапов резорбции. При этом происходит увеличение интенсивности синтеза остеоида, но ОПА снижается, в результате чего, вероятно, не происходит полноценного созревания остеоида. Тем не менее, такие компенсаторные изменения в КТ существенно не влияют на результаты имплантации — не наблюдается значительного увеличения числа случаев дезинтеграции имплантата.

Тот факт, что не наблюдалось повышения ОПА, как у крыс репродуктивного возраста, вероятно, может быть следствием возрастных изменений в организме животных.

Таким образом, у животных различного возраста при действии системного стрессового фактора — операционной травмы — наблюдаем два принципиально различных типа реакции КТ на локальную травму (рис. 1).

3. Животные с остеопорозом

При нормальной интеграции имплантата по сравнению с заживлением костного ложа без осложнений у животных репродуктивного возраста

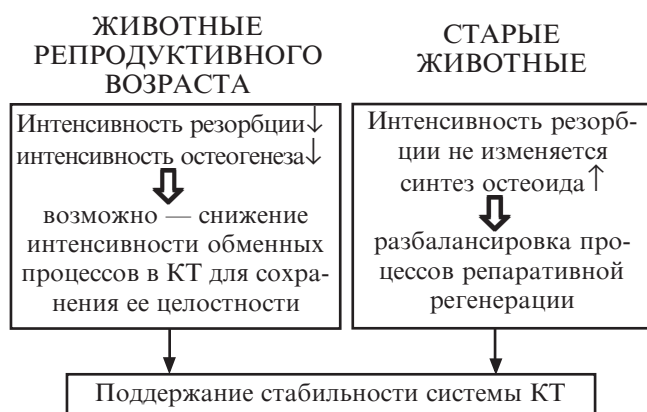


Рис. 1. Реакция костной ткани на локальную травму в условиях действия системного стрессового фактора (операционной травмы) у крыс различного возраста

та со смоделированным остеопорозом снижалась активность как эластазы и КФ, так и ЩФ и ОПА. Следовательно, как остеогенез, так и резорбция КТ вокруг имплантата в условиях системного ОП протекают менее интенсивно, чем в зоне костного дефекта без инородного тела.

У старых животных с ОП наблюдалось снижение активности КФ и некоторое снижение ОПА при неизменной активности эластазы и ЩФ (см. табл. 2). Это говорит о том, что интенсивность резорбции вокруг имплантата была несколько выше, чем в зоне травмы, а интенсивность остеогенеза при введении инородного тела оставалась прежней.

Таким образом, реакция на введение имплантата у крыс репродуктивного возраста с ОП — ослабление остеогенеза и резорбции; реакция на инородное тело у старых крыс с ОП — усиление резорбции при неизменной интенсивности остеогенеза.

Если у здоровых и ложнооперированных животных при имплантации в первую очередь и наиболее активно в процессы резорбции включалась КФ, а активность эластазы несколько угнеталась, то у крыс с ОП, напротив, реакция на введение имплантата заключалась в угнетении активности КФ при возрастающей активности эластазы. Видимо, это является следствием исходно имеющихся нарушений ферментативного баланса в КТ при ОП, усугубляющихся при введении инородного тела. Вероятно, в этом заключается причина изменения последовательности активации ферментов резорбции в ходе воспалительной реакции при введении инородного тела. Более того, возможно, именно этот факт и способствует переходу продуктивной воспалительной реакции в деструктивную в значительном проценте случаев. Более выражена такая тенденция у животных репродуктивного возраста, хотя отличается и у старых крыс.

При этом при интеграции имплантата у старых животных с ОП выше была активность эла-

стазы, КФ, ЩФ, ОПА же была снижена по сравнению с животными репродуктивного возраста с ОП. Аналогичная картина наблюдалась и при заживлении костной раны без осложнений.

При дезинтеграции имплантата по сравнению с нормальной интеграцией у крыс репродуктивного возраста с ОП наблюдалось незначительное снижение активности эластазы и КФ; снижалась и активность ЩФ, и ОПА. Таким образом, интенсивность резорбции сохранялась практически на уровне нормальной интеграции имплантата, но тормозился остеогенез.

У старых животных с ОП при этом усиливалась резорбция по сравнению с нормальной интеграцией имплантата (несколько увеличивалась активность эластазы и КФ), отличий в ОПА не было, активность же ЩФ резко возрастала (см. табл. 2). Возможно, такой подъем активности ЩФ обусловлен ее лейкоцитарной фракцией, кроме того, он может отражать разбалансировку остеогенеза — высокий уровень активности ЩФ при низких значениях ОПА, то есть увеличение синтеза остеоида при неполноценном его созревании.

По сравнению со здоровыми животными у крыс репродуктивного возраста с ОП при интеграции имплантата не изменялась активность эластазы и КФ, снижалась активность ЩФ, возрастала ОПА. По сравнению с ложнооперированными — возрастала активность эластазы и незначительно — КФ, снижалась активность ЩФ, и повышалась ОПА.

В реакции КТ на моделирование остеопороза и последующую имплантацию можно выделить такие компоненты:

- реакция на операционную травму при овариэктомии;
- локальная травма — препаровка костной ткани при формировании костного ложа;
- особенности интеграции имплантата как инородного тела в КТ с нарушенными морфофункциональными свойствами.

Реакция на операционную травму у животных репродуктивного возраста заключается в снижении интенсивности как резорбции, так и остеогенеза, при этом повышается ОПА. У животных с ОП резорбция протекает интенсивнее, чем у ложнооперированных, и с той же интенсивностью, что у здоровых животных, т. е. резорбция КТ вокруг имплантата, обусловленная реакцией КТ на перечисленные выше факторы, протекает с такой интенсивностью, что фактически нивелируется ее снижение после действия операционного стресса. Механизмы компенсации, направленные на сохранение структуры КТ, в данном случае не срабатывают. Остеогенез, напротив, угнетается в еще большей степени (снижен по сравнению с ложнооперированными, у которых он и так был ниже, чем у здоровых животных). В то же вре-

мя возрастает ОПА. Это, помимо возможной реакции на операционный стресс, может отражать активацию механизмов деструкции КТ, особенно учитывая существенное увеличение активности эластазы.

При дезинтеграции имплантата у крыс с ОП по сравнению со здоровыми животными снижалась активность эластазы и фосфатаз, существенно повышалась ОПА. По сравнению с ложнооперированными активность эластазы и ОПА была существенно выше, незначительно повышена активность КФ и снижена — ЩФ. Нарастание резорбции в данном случае происходит преимущественно за счет эластазы; КФ, видимо, в этом процессе участия практически не принимает. Опять-таки, выражено угнетение остеогенеза и существенное повышение ОПА.

При заживлении костного ложа по сравнению со здоровыми животными не изменялась активность эластазы, возрастала активность КФ и существенно — ОПА. Активность ЩФ снижалась. По сравнению с ложнооперированными крысами возрастала активность эластазы, КФ и ОПА, снижалась — ЩФ. Тип реакции КТ фактически тот же, что и при условно удовлетворительной интеграции имплантата, однако более выражено усиление резорбции и менее — угнетение остеогенеза.

У старых животных с ОП интеграция имплантата сопровождалась возрастанием активности КФ и ЩФ при неизменной активности эластазы и снижением ОПА по сравнению со здоровыми животными (см. табл. 3). По сравнению с ложнооперированными крысами возрастала активность эластазы и в меньшей мере — КФ, несколько повышалась ОПА, и снижалась активность ЩФ.

Можно видеть, что по сравнению с истинным контролем — ложнооперированными животными — отмечается некоторое усиление резорбции. Под влиянием операционного стресса у старых крыс повышалась активность ЩФ и снижалась ОПА. Здесь же активность ЩФ ниже, чем у ложнооперированных: снижается интенсивность остеогенеза, возможно, угнетается синтез остеоида; тем не менее, активность ЩФ несколько выше, чем у здоровых животных, а ОПА несколько выше, чем у ложнооперированных. Нужно отметить, что этот прирост значительно менее выражен, чем у животных репродуктивного возраста, что в целом соответствует наблюдаемой тенденции: показатель ОПА у старых крыс значительно менее лабилен.

При дезинтеграции имплантата наблюдалось повышение активности всех маркеров по сравнению со здоровыми животными (табл. 5).

Сложно оценить полученные данные без сравнения с показателями у ложнооперированных животных; видимо, происходит усиление резорбции, повышение ОПА отражает деструктивные

Таблица 5

Сравнение активности маркерных ферментов костной ткани в группах экспериментальных животных через 3 нед при дезинтеграции имплантата

Маркеры, нкат/г	Группы		
	Здоровые	Ложнооперированные	Остеопороз
Эластаза	7,17±1,44	—	8,24±1,39 $\Delta_1 = +14,9 \%$ ($P_1 = 0,64$)
КФ	25,99±8,67	—	30,17±1,73 $\Delta_1 = +16,1 \%$ ($P_1 = 0,71$)
ЩФ	316,60±5,98	—	415,16±54,18 $\Delta_1 = +31,1 \%$ ($P_1 = 0,15$)
ОПА	0,95±0,24	—	1,06±0,32 $\Delta_1 = +11,6 \%$ ($P_1 = 0,85$)

Примечание. Δ_1 — Смещение показателя в опытных группах животных по сравнению со здоровыми; P_1 — вероятность подтверждения нулевой гипотезы; отличия достоверны.

процессы в КТ, а активность ЩФ возрастает, возможно, как компонент реакции КТ на системный стрессовый фактор и за счет лейкоцитарной фракции.

При заживлении костного ложа у старых животных с ОП по сравнению со здоровыми крысами повышалась активность эластазы, КФ и ОПА, активность ЩФ не изменялась (см. табл. 4). По сравнению с ложнооперированными животными также возрастала активность КФ, эластазы (в большей мере, чем КФ) и ОПА, а активность ЩФ снижалась. В данном случае снова наблюдалось усиление резорбции, в котором значительную роль играет эластаза. Остеогенез угнетался, ОПА же возрастала.

Необходимо особо акцентировать внимание на том, что практически нет достоверных отличий в интенсивности резорбции между интеграцией и дезинтеграцией имплантата при ОП как у животных репродуктивного возраста, так и у старых крыс (имеются лишь некоторые отличия в ходе процессов остеогенеза). Вместе с тем, при интеграции имплантата как у животных репродуктивного возраста, так и у старых крыс с ОП резорбция усилена по сравнению с контрольными группами. Фактически это означает, что стирается грань между интеграцией и дезинтеграцией имплантата в условиях системного ОП, т. е. даже условно удовлетворительная интеграция имплантата в данном случае таковой считаться, видимо, не может. Для подтверждения этого

факта необходимы исследования отдаленных результатов имплантации. Произойдет ли в каждом конкретном случае интеграция имплантата, вероятно, зависит от индивидуальных компенсаторных возможностей костной ткани и особенностей реактивности организма в целом.

Реакцию КТ на введение инородного тела в зависимости от ее исходного состояния у животных различного возраста можно представить в виде схем (рис. 2 и 3).

Выводы

1. При заживлении костной раны, а также при интеграции имплантата прослеживается четкая взаимосвязь между исходным состоянием КТ и

развитием продуктивной либо деструктивной воспалительной реакции.

2. С возрастом в условиях действия системного стрессового фактора принципиально изменяются механизмы ответа костной ткани на локальную травму.

3. Нет достоверных отличий в активности маркеров репаративной регенерации КТ при интеграции и дезинтеграции имплантата в условиях системного ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Экспериментальный остеопороз / В. Фролькис, В. Поворознюк, О. Евтушенко, Н. Григорьева // Doktor. — 2003. — № 6. — С. 48-52.



Рис. 2. Компенсаторные возможности костной ткани экспериментальных животных репродуктивного возраста при имплантации в условиях нормы и при смоделированном системном остеопорозе



Рис. 3. Компенсаторные возможности костной ткани старых экспериментальных животных при имплантации в условиях нормы и при смоделированном системном остеопорозе

2. Visser L., Blouf E. R. The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-L-alanine as substrate for elastase // *Biochem. of biophys. Acta.* — 1972. — Vol. 268, N 1. — P. 275-280.

3. Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатазы слюны // *Лаб. дело.* — 1973. — № 10. — С. 624-625.

4. Барабаш Р. Д., Левицкий А. П. Казеиноподобная и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе // *Бюл. экспер. биол.* — 1973. — № 8. — С. 65-67.

5. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.

6. Гулюк А. Г., Борченко Н. А., Макаренко О. А. Механизмы дезинтеграции внутрикостного имплантата в условиях экспериментального системного остеопороза // *Пародонтология.* — 2006. — № 3. — С. 50-57.

7. Монцевичюте-Эрингене Е. В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // *Патол. физиология и эксперим. терапия.* — 1964. — № 4. — С. 70-78.

УДК 618.33-001.8-02:616-055.26-056

Н. М. Рожковська, д-р мед. наук, проф.,

В. О. Ситнікова, канд. мед. наук, доц.

ПОЗАПЛАЦЕНТАРНІ ОБОЛОНКИ В НОРМІ, ПРИ ГІПОКСІЇ ПЛОДА І ЗАТРИМЦІ ЙОГО РОЗВИТКУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.33-001.8-02:616-055.26-056

Н. Н. Рожковская, В. А. Ситникова

ВНЕПЛАЦЕНТАРНЫЕ ОБОЛОЧКИ В НОРМЕ, ПРИ ГИПОКСИИ ПЛОДА И ЗАДЕРЖКЕ ЕГО РАЗВИТИЯ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Исследовано 120 последов при хронической плацентарной недостаточности, которая сопровождалась гипоксией плода и задержкой его развития. Установлено, что изменения во внеплацентарных оболочках были представлены дистрофическими, некробиотическими процессами в амниотическом эпителии, цитотрофобласте и децидуальных клетках. Коллагеновые волокна внеплацентарных оболочек теряют пучковую структуру, что приводит к их разрыхлению и потере упорядоченного расположения. Изменения во внеплацентарных оболочках влияют на параплацентарный обмен веществ и увеличивают риск возникновения патологии плода.

Ключевые слова: внеплацентарные оболочки, гипоксия плода, задержка развития плода.

UDC 618.33-001.8-02:616-055.26-056

N. M. Rozhkovska, V. O. Sitnikova

EXTRAPLACENTAL MEMBRANES IN NORM, IN FETAL HYPOXIA AND IN INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION OF FETUS

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

120 placentas were examined at chronic placental insufficiency which was accompanied by hypoxia of fetus and restriction of its development. It is set that changes in extraplacental membranes were presented dystrophic, necrobiotic processes in amniotic epithelium, cytotrophoblast and decidual cells. The collagen fibres of extraplacental membranes lose a fascicular structure, which makes them light and they lose a well-organized location. Changes in extraplacental membranes influence paraplacental metabolism disorder and increase the risk of fetus pathology.

Key words: extraplacental membranes, hypoxia of fetus, intrauterine growth restriction of fetus.

Вступ

До позаплацентарних оболонок належать амніон, гладкий хоріон, децидуальна оболонка. Встановлена захисна функція плодових оболонок та їх значна роль у взаємовідносинах між матір'ю і плодом [1–8]. Наприкінці вагітності поверхня плодових оболонок становить $(0,14 \pm 0,02)$ м². Товщина коливається 15–30 мкм і залежить від віддаленості від плаценти. Амніон і хоріон мають плодове походження й розвиваються з позазародкових ембріональних частин і тісно пов'язані з децидуальною оболонкою, яка походить з ендометрія [7]. Амніон є внутрішньою оболонкою, що повернута до плода. Він покриває плаценту і переходить на пуповину, де зливається в ділянці пуповинного кільця з шкірним покривом плода. При доношеній вагітності амніон складається з п'яти шарів: амніотичного епітелію, базальної мембрани, компактного шару, шару фіброblastів і спонгіозного шару. Але не всі автори погоджуються з вищезазначеною будовою амніона й пропонують вважати, що амніон скла-

зані з децидуальною оболонкою, яка походить з ендометрія [7]. Амніон є внутрішньою оболонкою, що повернута до плода. Він покриває плаценту і переходить на пуповину, де зливається в ділянці пуповинного кільця з шкірним покривом плода. При доношеній вагітності амніон складається з п'яти шарів: амніотичного епітелію, базальної мембрани, компактного шару, шару фіброblastів і спонгіозного шару. Але не всі автори погоджуються з вищезазначеною будовою амніона й пропонують вважати, що амніон скла-

дається з трьох шарів: епітеліальних клітин, фіброзної пластинки без кровоносних судин і базальної мембрани. Епітелій амніона кубічний, а місцями плоский, ядра розташовані в середині клітин, у цитоплазмі менше ліпідів і вакуолей, ніж у плацентарному амніоні. Цитоплазма клітин амніона містить мітохондрії, ендоплазматичну сітку й інші ультраструктури, визначаються пори і піноцитозні бульбашки, що може вважатися за доказ резорбції амніотичних вод позаплацентарним амніоном. Епітелій амніона має мікроворсинки, які збільшують його резорбційну поверхню. Базальна пластинка розташована під амніотичним епітелієм і складається з тонкої сітки ретикулярних волокон. Під епітелієм проходять артерії та вени. До базальної мембрани прилягає компактний шар, також побудований із переплетених між собою й тісно прилеглих ретикулярних волокон. Шар фіброblastів (найтовщий з усіх шарів амніона) складається з клітин, які знаходяться в густій сітці колагенових, ретикулярних волокон і міжклітинної речовини. Серед клітин цього шару визначаються мітози, іноді трапляються гістіоцити і клітини Кашенка — Гофбауера. Спонгіозний шар складається з ретикулярних волокон, поміж петлями яких нагромаджується рідина. Порожнини і щілини, які іноді визначаються, утворюють амніохоріальний простір. У спонгіозному шарі виявляються фіброласти, мікрофаги.

Хоріон — це оболонка плодового походження, що знаходиться між водною та децидуальною оболонками і складається з чотирьох шарів: клітинного, ретикулярного, псевдобазальної мембрани і трофобласта [3; 5; 7]. Клітинний шар прилягає до спонгіозного шару амніона. Він добре диференціюється в ранні терміни вагітності, а в зрілих оболонках не визначається. Ретикулярний шар містить фіброласти, клітини Кашенка — Гофбауера, а також вени й артерії. Псевдобазальна мембрана складається з однорідного безклітинного тонкого шару.

Трофобласт не має чіткої межі з децидуальною оболонкою, його клітини проникають у глибину, що забезпечує тісний зв'язок між обома шарами [2]. Трофобласт складається із кількох рядів клітин, які мають кулясту або полігональну форму, одне або кілька ядер. У цитоплазмі клітин трофобласта добре розвинені мікрофібрили, десмосоми, мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум та інші ультраструктури.

За фізичними властивостями амніон міцніший і витримує тиск у п'ятеро більший за хоріон. Розрив гладкого хоріона в пологах відбувається раніше, ніж амніона.

Децидуальна оболонка — це частина ендометрія, яка розташована між хоріоном і м'язами матки. Позаплацентарна її частина утворюється з капсулярної та парієтальної децидуальної тканини. Децидуальна оболонка для плода є живильним і захисним шаром.

В останні роки підтверджується значення плодових оболонок для синтезу різних речовин, забезпечення імунних реакцій, здійснення параплацентарного обміну, підтримки сталості амніотичної рідини і гомеостазу плода [1–8].

Метою дослідження було вивчення стану позаплацентарних оболонок при гіпоксії плода та поєднанні з затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 послідів вагітних. Контрольну групу склали 20 послідів жінок із неускладненим перебігом вагітності, 40 послідів — з гіпоксією плода і 60 послідів — із гіпоксією в поєднанні зі ЗВУР.

Посліди досліджувалися за методом А. П. Милованова і А. І. Брусиловського в модифікації К. П. Калашникової (1986). Клаптики тканини забарвлювалися гематоксиліном і еозином, колагенові волокна — за ван Гізоном, фібрин — за Шуєніновим, глікопротеїди — реактивом Шиффа, глікозаміноглікани — толуїдиновим блакитним з відповідним контролем.

Результати дослідження та їх обговорення

При хронічній гіпоксії плода у поєднанні зі ЗВУР у позаплацентарних оболонках виявляються зміни, які можна охарактеризувати як дистрофічні й некробіотичні. В оболонках реакція метакромазії з толуїдиновим блакитним свідчала про мукоїдний набряк, який проявляється підвищеною гідрофільністю тканин при перерозподілі глікозаміногліканів. Потовщення оболонок супроводжувалося розпушенням сполучної тканини, кількість клітинних елементів яких зменшувалася. К. П. Калашникова звертала увагу на збільшення товщини позаплацентарних оболонок у 1,5–2 рази.

В епітелії амніона паралельно відбувалися як дистрофічні зміни (гідротопічна дистрофія), так і регенераторні процеси зі збільшенням кількості багатоядерних клітин (рис. 1). За даними дослідників, в амніоні з'являються клітини з поліплоїдним значенням ДНК [7].

У трофобластичному шарі оболонок також спостерігаються дистрофічні зміни клітин цитотрофобласта. При забарвленні їх виявляється збільшення глікогену порівняно з контрольною групою. Фібрин у позаплацентарних оболонках розташований на межі з децидуальним шаром.

При порушенні дозрівання плаценти у разі хаотичних склерозованих ворсинок у сполучній тканині амніона і хоріона позаплацентарних оболонок спостерігається виражений набряк із позитивною реакцією метакромазії при застосуванні толуїдинового блакитного (рис. 2). Колагенові волокна позаплацентарних оболонок втрачають пучкову структуру, відбувається їх розпушення, і вони позбуваються упорядкованого розташування.

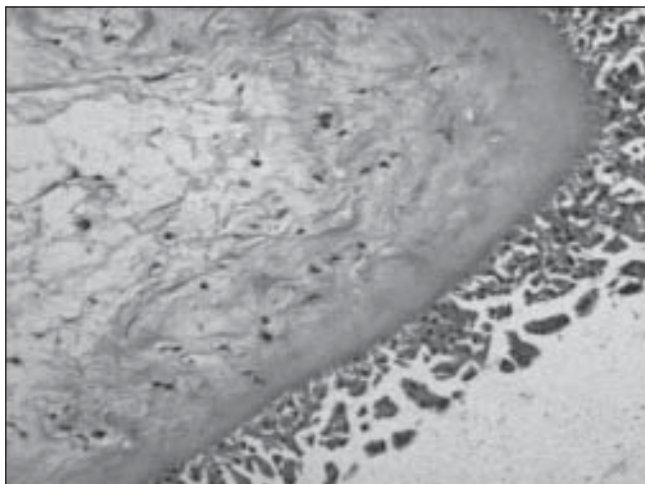


Рис. 1. Зміни епітелію амніона позаплацентарних оболонок при гіпоксії плода середнього ступеня. Забарвлення гематоксиліном і еозином.
Ок. $\times 10$. Об. $\times 10$

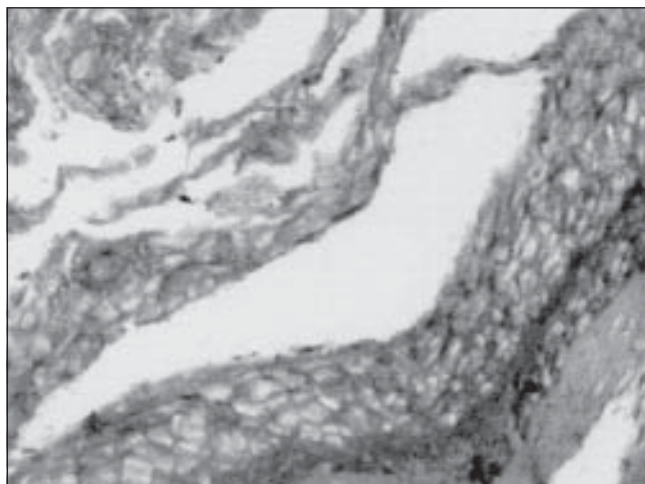


Рис. 2. ШИК-позитивні речовини в позаплацентарних оболонках при гіпоксії плода середнього ступеня. ШИК-реакція.
Ок. $\times 10$. Об. $\times 10$

Висновки

Гіпоксія плода і ЗВУР супроводжуються дистрофічними, некробіотичними і регенераторними процесами в позаплацентарних оболонках. Вказані зміни негативно впливають на плід, знижуючи можливості параплацентарного обміну.

Перспектива подальших досліджень може бути пов'язана з з'ясуванням процесів склерогенезу й апоптозу в позаплацентарних оболонках.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анастасьєва В. Г. Морфофункціональні порушення фетоплацентарного комплексу при плацентарній недостатності. — Новосибірськ, 1997. — 506 с.
2. Говорка Э. Плацента человека. — Варшава, 1970. — 471 с.
3. Гулькевич Ю., Маккавеева М., Никифоров Б. Патология последа человека и ее влияние на плод. — М., 1968. — 232 с.
4. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа. — СПб.: ГРААЛЬ, 2002. — 448 с.
5. Жемкова З. П., Топчиева О. И. Клинико-морфологическая диагностика недостаточности плаценты. — Л.: Медицина, 1973. — 182 с.
6. Милованов А. П. Патология системы «мать-плацента-плод» — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
7. Федорова М. В., Калашникова Е. П. Плацента и ее роль при беременности. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
8. Benirschke I., Kaufman P. Pathology of the human placenta. — 4th ed. — N. Y.: Springer, 2000. — 948 p.

УДК 618.3-06:616.155.194+616.24-002.5

С. П. Польова, канд. мед. наук, доц.

АНЕМІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 618.3-06:616.155.194+616.24-002.5

С. П. Полевая

АНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

В статье приведены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 68 беременных с анемией, больных туберкулезом разнообразных форм. Выявлена существенная корреляционная зависимость протекания анемии и осложненной беременности от тяжести туберкулезного процесса. Показано значение раннего выявления и лечения железодефицитной анемии у беременных, больных туберкулезом, с целью профилактики осложнений беременности.

Ключевые слова: анемия, туберкулез, беременность, диагностика.

UDC 618.3-06:616.155.194+616.24-002.5

S. P. Poliova

ANEMIA AS A RISK FACTOR OF COMPLICATIONS OF PREGNANCY IN WOMEN AFFLICTED WITH TUBERCULOSIS

The Bukovinskiy State Medical University, Tchernovtsy, Ukraine

The article presents the results of the combined clinical-laboratory examination of 68 pregnant with anemia afflicted with various forms of tuberculosis (TB). A sufficient correlation dependence of anemia development and complications of pregnancy upon the severity of TB process has been found. The importance of early detection of iron-dependent anemia in the pregnant has been indicated with the aim to prevent complications of pregnancy.

Key words: anemia, tuberculosis (TB), pregnancy, diagnostics.

Вступ

Проблема туберкульозу і вагітності за значущістю в акушерстві посідає провідне місце на фоні значного підвищення захворюваності на туберкульоз в Україні [1; 3]. Серед причин, що викликають загострення туберкульозного процесу під час вагітності й ускладнення пологів у інфікованих жінок, була і залишається залізодефіцитна анемія (ЗДА). За даними літератури, ЗДА у вагітних виявляється у 56 % випадків, а у хворих на туберкульоз — у 3,5 рази частіше порівняно з іншими вагітними [4; 5; 9]. Це пов'язано з туберкульозною інтоксикацією, витратами заліза на процеси гестації та побудову плаценти [2; 5; 6]. Середній та тяжкий ступені ЗДА реєструються утричі частіше при деструктивних формах туберкульозу, ніж при затихлому специфічному процесі. Ступінь тяжкості ЗДА тісно корелює з активністю і розповсюдженням туберкульозного процесу [1; 4; 7].

Опубліковані дані засвідчують фрагментарність і відсутність цілісного уявлення щодо лікувально-профілактичних заходів ЗДА у вагітних, хворих на туберкульоз, тому в умовах епі-

демії туберкульозу необхідно впроваджувати нові науково обґрунтовані методи лікування і профілактики ускладнень ЗДА в акушерській практиці [2; 4; 8].

Мета дослідження — визначити особливості перебігу вагітності у жінок з анемією на фоні туберкульозного ураження легень.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 68 вагітних із ЗДА різного ступеня, що хворіли на туберкульоз органів дихання і народжували у пологових будинках Чернівецької та Хмельницької областей (основна група) та 30 вагітних з анемією (контроль). Вік жінок становив 17–45 років. Використовували загальноклінічні, спеціальні акушерські й інструментальні методи, лабораторне оснащення, реактиви для визначення рівня гемоглобіну (Hb).

Усіх вагітних генотипували за локусом HLA-DRB1 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням комплекту реагентів для вилучення ДНК із клітин крові та типування гена HLA-DRB1 за 14 специфічностями (ДНК-Технологія, Москва). Для підтвердження

**Розподіл вагітних
за клінічними формами туберкульозу**

Форма туберкульозу легень/фаза	Кількість хворих на туберкульоз		
	Абс.	%	МБТ(±)
Дисемінований) (усього)	47	69,1	2
фаза інфільтрації	38	55,8	—
фаза розпаду	9	13,2	2
Вогнищевий (усього)	16	23,5	2
фаза інфільтрації	11	16,2	1
фаза розпаду	5	7,3	1
Фіброзно-кавернозний (усього)	5	7,4	2
фаза інфільтрації	5	7,4	2
фаза розпаду	3	4,4	1
	2	3,0	1

зв'язку генотипів HLA-DRB1 із захворюваннями на туберкульоз використовували показник відносного ризику (RR).

Популяції та субпопуляції лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл (Клоноспектр, Москва). Вміст Ig G, M, A класів вивчали за G. Mancini.

Спостереження за вагітними з анемією на фоні туберкульозу здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед вагітних, хворих на туберкульоз, 52 (76,4 %) пацієнтки отримували протитуберкульозне лікування до вагітності, 6 (8,8 %) — оперовані за 2–4 роки до вагітності, у 5 (7,3 %) — виявлено активний туберкульоз легень у період гестації, у 4 — вторинний туберкульоз і один летальний випадок у пологах на фоні активного дисемінованого туберкульозу легень (виявлений помертвості).

За клінічним перебігом (табл. 1) дисемінований туберкульоз відзначено у 47 (69,1 %) пацієнток, вогнищевий — у 16 (23,5 %), фіброзно-кавернозний — у 5 (7,4 %).

Вагітність в обох групах найчастіше ускладнювалась анемією (табл. 2). У вагітних основної групи анемія II ступеня спостерігалась у 2,7, а III ступеня у 4,8 рази частіше, ніж у контрольній групі, що можна пояснити зниженням стійкості еритроцитарних мембран до гемолізу, порушенням їх проникності, вазоконстрикцією периферичних судин, у тому числі й плацентарних, унаслідок специфічного лікування та хіміотерапії. У контрольній групі переважали вагітні з анемією I ступеня (Hb 109–90 г/л), що легко піддавалася медикаментозній корекції відповідно до алгоритму лікування ЗДА за наказом МОЗ України № 782 (рисунки).

Верифікація генетичних факторів HLA-системи у вагітних, хворих на туберкульоз, проводилася шляхом ПЛР у лабораторії кафедри клінічної імунології, генетики і медичної біології (завідувач — проф. Ю. І. Бажора). Результати досліджень показали, що генетичні фактори HLA-системи зумовлюють схильність або стійкість до інфікування мікобактеріями туберкульозу на алельному рівні. У шести вагітних, хворих на активний туберкульоз легень, найбільш виражена асоціація з HLA-D ділянкою — з локусом DRB1, оскільки у ньому міститься ген імунної відповіді. Дослідження виконані за 17 алелями DRB1 локусу HLA-системи у 30 здорових вагітних з анемією та 36 хворих на туберкульоз. Встановлено, що найчастіше носійство у хворих на туберкульоз визначається для алельних варіантів DRB1*13, DRB1*1. Частота за алельними варіантами DRB1*7, DRB1*15 особливо не відрізнялася, і зрідка зустрічалось носійство алельних варіантів DRB1*4, DRB1*11. Аналіз дослі-

джень алелів генотипів DRB1*4, DRB1*11 і DRB1*16 показав, що дані генотипи зустрічалися удвічі частіше у хворих на туберкульоз (6 осіб). На другому місці були генотипи DRB1*1, DRB1*11, DRB1*4, DRB1*15 — DRB1*15 (у 1,4 рази частіше). На третьому місці — генотип DRB1*4, DRB1*16.

Отже, дані генотипи можуть слугувати маркерами чутливості до туберкульозної інфекції, особливо у жінок із неефективною протитуберкульозною терапією.

Анемія вагітних, хворих на туберкульоз, має змішаний характер за рахунок підвищених потреб заліза на побудову плода і плаценти та впливу туберкульозної інтоксикації.

Виявлення і лікування ЗДА у вагітних, хворих на туберкульоз, в умовах жіночої консультації рекомендуємо доповнити цілою низкою заходів з метою ранньої профілактики анемії та її ускладнень на фоні залишкових явищ інтоксикації та активації вогнищ туберкульозу. Слід детально збирати анамнез життя (професійний, сімейні контакти), ретельно вивчати перебіг вагітності, особливо з вираженою ЗДА. Через те що туберкульозний процес є особливо несприятливим для перебігу перших чотирьох місяців вагітності, треба проконсультуватись у фтизіатра. За наявності активного туберкульозу вагітній проводиться рентгенологічне дослідження з дотриманням запобіжних заходів.

При ранньому токсикозі відмінностей серед вагітних основної та контрольної груп не спостерігали, вони відсутні у жінок, що отримали протитуберкульозне лікування. Більш виражені ускладнення виникли в II–III триместрах вагітності на фоні прогресування анемії, що призвело до зростання симптомів пізнього гестозу (поглиблення протеїнурії, появи набряків та гіпертензії).

Ускладнення вагітності у жінок основної та контрольної груп

Ускладнення	Групи вагітних					
	Основна, n=68			Контрольна, n=30		
	I ст.	II ст.	III ст.	I ст.	II ст.	III ст.
Анемія вагітних	9 (13,2 %)	48 (70,5 %)	11 (16,1 %)	21 (70,0 %)	8 (26,6 %)	1 (3,3 %)
Загроза переривання вагітності	8 (11,7 %)	23 (33,8 %)	10 (14,7 %)	12 (40,0 %)	5 (16,6 %)	1 (3,3 %)
Ранній токсикоз	3 (4,4 %)	6 (8,8 %)	4 (13,3 %)	5 (16,6 %)	4 (13,3 %)	2 (6,6 %)
Хронічна ФПН	3 (4,4 %)	32 (47,0 %)	21 (30,8 %)	1 (3,3 %)	6 (20,0 %)	2 (6,6 %)
Гестоз	9 (13,2 %)	18 (26,4 %)	6 (8,8 %)	5 (16,6 %)	9 (30,0 %)	2 (6,6 %)
ЗВУР	—	1 (1,4 %)	2 (2,9 %)	—	—	—
Загроза передчасних пологів	5 (7,3 %)	11 (16,1 %)	2 (2,9 %)	4 (13,3 %)	2 (6,6 %)	3 (10,0 %)

Пізній гестоз вагітних на фоні анемії III ступеня траплявся у 1,3 разу частіше у жінок, хворих на туберкульоз, як наслідок нагромадження продуктів перекисного окиснення ліпідів та одночасного зниження рівня ендogenous антиоксидантів. Серед основної групи пацієток у 42 (61,7 %) жінок спостерігалися порушення центральної гемодинаміки і скорочувальної функції міокарда, що прямо залежало від клінічної форми туберку-

льозного процесу, давності та тривалості туберкульозу, якості лікування і наслідків інтоксикаційного синдрому.

Результати досліджень частоти різних алельних варіантів гена HLADRB1 в обстежених групах наведено в табл. 3.

Встановлено, що у вагітних з анемією найчастіше виявляються алелі DRB1*1, B1*7, B1*11, B1*13 і B1*15. Інші поліморфні варіанти цього

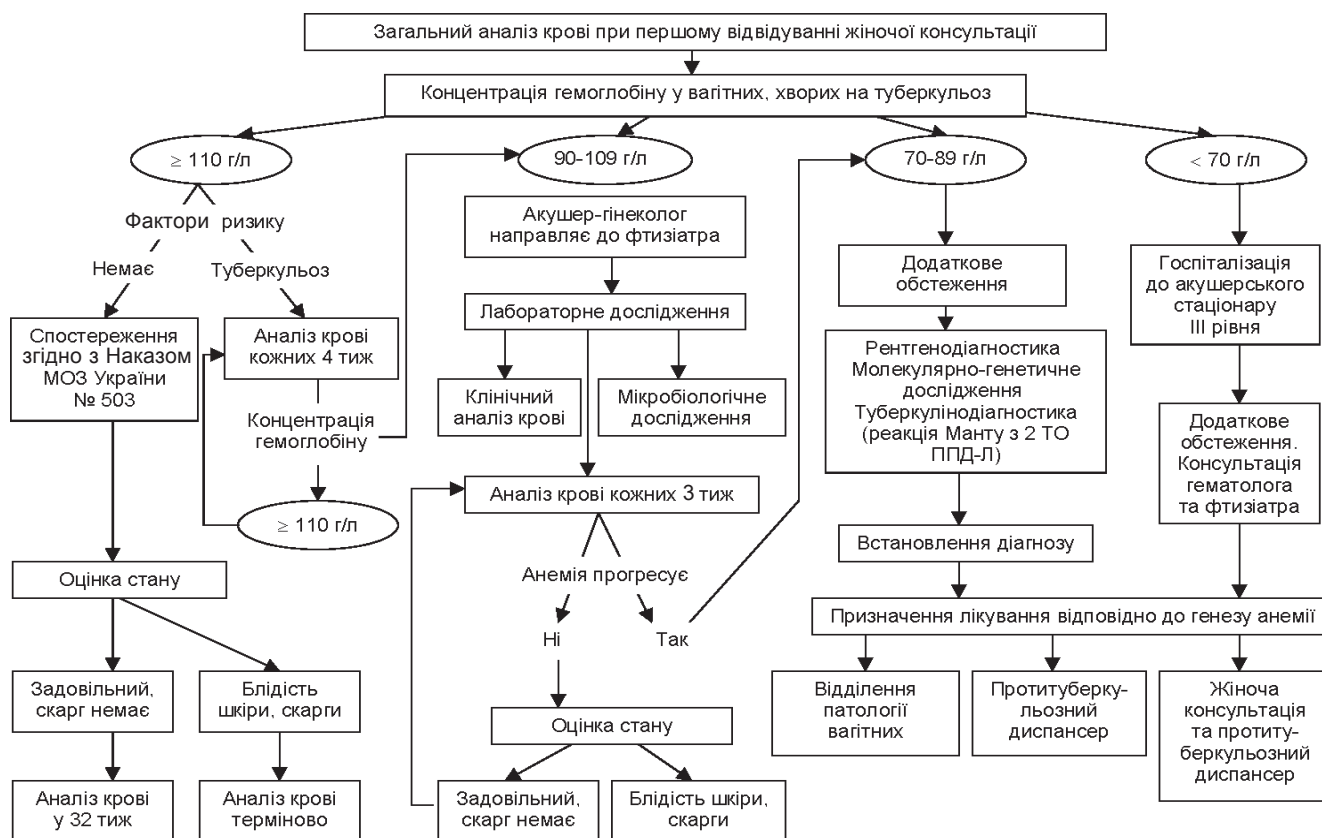


Рисунок. Алгоритм діагностики і лікування анемії у вагітних, хворих на туберкульоз

Таблиця 3

Поліморфізм генів локусу HLA DR у вагітних з анемією, хворих на туберкульоз органів дихання

Алелі HLA DRB1	Здорові, n = 30		Хворі, n = 36		RR
	Абс.	%	Абс.	%	
B1*1	5	17	2	5	3,00 (95 % CI 0,63–14,37)
B1*4	0	0	4	11	–
B1*7	7	23	5	14	1,68 (95 % CI 0,59–4,75)
B1*11	5	17	3	8	2,00 (95 % CI 0,52–7,69)
B1*12	0	0	4	11	–
B1*13	6	20	5	14	1,44 (95 % CI 0,49–4,25)
B1*15	7	23	6	17	1,40 (95 % CI 0,53–3,75)
B1*16	0	0	7	20	–

гена спостерігаються в окремих випадках. У вагітних з ЗДА, хворих на туберкульоз виявляється інша частота алельних варіантів гена HLA DRB1. Так, із великою частотою трапляються алелі B1*4 (11 %) і B1*16 (20 %), не характерні для групи вагітних з анемією. Крім того, статистично вірогідне підвищення частот варіантів B1*1, B1*11 і значне зменшення B1*7, B1*13, B1*15. У всіх зазначених випадках $RR > 1,0$. Припускаємо, що поліморфні варіанти B1*4, B1*12 і B1*16 важливі при схильності вагітних з анемією до захворювання на туберкульоз. Подальші дослідження у цьому напрямку мають перспективу для розробки ефективних профілактичних заходів, спрямованих на нормалізацію перебігу вагітності та народження здорових дітей.

Комплексне клініко-імунологічне дослідження вагітних основної та контрольної груп показало наявність імунної недостатності у всіх вагітних. Стан Т- і В-систем імунітету та специфічної гуморальної відповіді дещо відрізнявся. У вагітних, хворих на туберкульоз, виявлено підвищений рівень лейкоцитів, загального IgM, муцинового антигену, фібрoneктину.

Порівняння результатів показало, що у вагітних з активним перебігом туберкульозного процесу спостерігається пригнічення факторів неспецифічного захисту (лізоцим, комплемент, фібрoneктин, фагоцитарна активність лейкоцитів), підвищення активності гуморальних факторів і

одночасно — гальмування клітинної ланки імунітету (зниження співвідношення $CD4^+/CD8^+$ -клітин). Зростання відносної кількості В-лімфоцитів на фоні зменшення кількості Т-клітин, лейкоїзм можуть бути ознакою активності туберкульозного процесу.

Підвищення рівня муцинового антигену у вагітних, хворих на активний туберкульоз, вказує на суттєву секреторну активність альвеолярного апарату, що може свідчити про продуктивне туберкульозне запалення.

Вивчення вмісту імуноглобулінів основних класів у вагітних з активним туберкульозом органів дихання показало зниження концентрації IgG і підвищення концентрації IgM і IgA, що є ознакою пригнічення імунної відповіді (табл. 4).

Аналіз коагулограм у вагітних, хворих на туберкульоз, показав, що у 64,7 % обстежених спостерігається тенденція до гіперкоагуляції, зниження часу рекальцифікації, толерантності плазми до гепарину та тромбoplastинового часу. Відмічали незначне зростання концентрації фібриногену та часу згортання крові.

Раннє лікування анемії приводить до зниження частоти ускладнень вагітності в обох групах пацієнток.

Порівняння коагулограм у вагітних з анемією, хворих на туберкульоз, і практично здорових показало, що в основній групі жінок рівень фібринолізу дещо вищий ($6,70 \pm 0,02$ мг/мл) за контроль ($5,40 \pm 0,01$ мг/мл), а час фібринолізу практично не відрізнявся — у межах ($270,00 \pm 0,03$) — ($274 \pm 0,02$) хв. Спостерігалось зростання часу рекальцифікації у вагітних, хворих на туберкульоз ($100,5 \pm 0,1$ с) порівняно з контролем ($96,50 \pm 0,01$ с), протромбіновий індекс зменшувався в основній групі ($55,40 \pm 0,01$ %) порівняно з контролем ($59,80 \pm 0,01$ %), а тромбoplastиновий індекс у контролі дорівнював ($100,5 \pm 0,2$), в основній групі — ($98,6 \pm 0,4$).

Таблиця 4

Деякі показники гуморальної та клітинної ланок імунітету у вагітних, хворих на туберкульоз, і соматично здорових вагітних, $M \pm m$

Показники	Соматично здорові вагітні, n=30	Вагітні, хворі на туберкульоз, n=68
CD3 ⁺	73,90±2,89	62,80±2,41
CD4 ⁺	46,10±1,99	36,40±1,61
CD8	21,80±1,17	22,30±1,24
В-лімфоцити, %	10,80±1,12	19,20±1,28*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,10±0,08	1,70±0,05*
IgG, г/л	15,1±1,2	9,80±0,56
IgM, г/л	1,40±0,32	2,40±0,25*
IgA, г/л	1,80±0,25	2,6±0,6

Примітка. * — Вірогідність відмінностей показників між групами хворих і здорових вагітних ($P < 0,05$).

Біохімічний склад крові у вагітних з анемією, хворих на туберкульоз, показав суттєве зниження загального білка, особливо у пацієнток з активним туберкульозом (>60 г/л). У соматично здорових вагітних з анемією та у вагітних, хворих на туберкульоз, що отримували лікування до вагітності, рівень загального білка крові та його фракцій практично не відрізнявся, за винятком вагітних з анемією III ступеня основної групи (загальний білок 54–58 г/л).

Висновки

1. Анемія вагітних на фоні туберкульозного ураження легень негативно впливає на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду. Такі пацієнтки належать до групи високого ризику щодо акушерських і перинатальних ускладнень і потребують ретельного нагляду акушера і фтизіатра з моменту планування вагітності.

2. Захворюваність на туберкульоз серед вагітних вказує на надзвичайну актуальність проблеми ранньої діагностики і прогнозування ЗДА з метою зниження частоти ускладнень вагітності та пологів.

Перспектива подальших досліджень пов'язана з профілактикою ускладнень вагітності та пuerперію, спричинених ЗДА, за умов розповсюдження захворюваності на туберкульоз серед ва-

гітних із залученням молекулярно-генетичних методів дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Валиев Р. Ш., Гилязутдинова З. Ш. Туберкулез и беременность. — Казань, 2000. — 63 с.
2. Ковганко П. А., Евстигнеев С. В., Петрухин В. А. Течение беременности и родов у женщин с туберкулезом органов дыхания // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2005. — № 2. — С. 24-26.
3. Польова С. П. Репродуктивна функція жінок Чернівецької області, що хворіють на туберкульоз // Бук. мед. вісник. — 2005. — Т. 9, № 1. — С. 128-132.
4. Серов В. Н. Анемия при беременности // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — № 1 (25). — С. 63-68.
5. Коррекция железодефицитных состояний у беременных с гестозом / Ж. А. Сопоева, Е. Н. Коноводова, В. А. Бурлев, Л. Е. Мурашко // Проблемы репродукции. — 2002. — № 6. — С. 56-59.
6. Тригулова В. С., Волчкова Н. С. Диагностический алгоритм при железодефицитной анемии // Гинекология. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 260-261.
7. Шехтман М. М. Железодефицитная анемия и беременность // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 6. — С. 164-172.
8. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth / S. Mahajan, S. Singh, P. Shah et al. // Endocr. Res. — 2004. — Vol. 30 (2). — P. 189-203.
9. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia / M. Malhotra, J. Sharma, S. Batra et al. // Int. J. Gynaecol. Obstetr. — 2002. — Vol. 79 (2). — P. 93-100.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

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

Передплатні індекси:

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

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

УДК 616.36-002.1.587:557.153

Є. В. Нікітін¹, проф.,
К. Л. Сервецький¹, д-р мед. наук, проф.,
В. С. Лапай¹, канд. мед. наук, доц., У. Б. Яковина²

СТАН ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

¹Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

²Медичний коледж, Львів, Україна

УДК 616.36-002.1.587:557.153

Е. В. Никитин¹, К. Л. Серветский¹, В. С. Лапай¹, В. Б. Яковина²
СОСТОЯНИЕ ИНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В
И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

¹Одесский государственный медицинский университет ², Одесса, Украина,

²Медицинский колледж, Львов, Украина

Обследовано 63 больных хроническим гепатитом В с умеренной активностью процесса; 30 больным назначали базисную терапию + плацебо, 33 больным — базисную терапию + амиксин IC. Установлено, что применение амиксина IC оказывает позитивное влияние на процессы интерфероногенеза, клиническое течение болезни (сокращение сроков билирубинемии, уменьшение цитолитического компонента), а также способствует элиминации вируса гепатита В из организма больного человека.

Ключевые слова: хронический гепатит В, амиксин, интерфероногенез.

UDC 616.36-002.1.587:557.153

Ye. V. Nikitin¹, K. L. Servetsky¹, V. S. Lapay¹, U. B. Yackovina²
STATE OF INTERFERONOGENESIS IN THE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B
AND ITS CORRECTION

¹The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine,

²The Medical College, Lviv, Ukraine

63 patients with chronic hepatitis B with moderate hepatitis activity were investigated. Basis therapy + placebo were prescribed for 30 patients and basis therapy + amixin IC were prescribed for 33 patients. It was found that using of amixin IC has a positive influence on processes of interferonogenesis, clinical manifestations of the disease (shortening of bilirubinemia's time, decrease of cytolithic component), promoted further elimination of hepatitis B virus from patient's organism.

Key words: chronic hepatitis B, amixin, interferonogenesis.

Лікування хронічних гепатитів сьогодні — одна з найактуальніших проблем інфектології. З метою впливу на віруси та їх реплікацію, пропонується призначати хворим такі противірусні ліки, як людський лейкоцитарний інтерферон (IFN), рекомбінантний $\alpha 2$ -IFN, β -IFN, інтрон А, ріальдирон, пег-інтрон, пегасис та ін. Але дорожнеча цих препаратів, велика кількість побічних ефектів і невелика клінічна ефективність значно обмежують коло їх застосування [1; 2].

Протягом останніх років учені ведуть пошук таких препаратів, дія яких має спрямовуватися на індукцію утворення клітинами організму хворого IFN власного походження [3; 4]. Деякі з найбільш перспективних сьогодні індукторів інтерфероногенезу проходять фармакологічні та клінічні випробування. До них належать такі лікарські препарати, як лорифан, циклоферон, камедон, амиксин.

Для амиксину характерний широкий спектр противірусної дії відносно ряду DNA- та RNA-

вмісних вірусів [5; 6]. Амиксин також спричинює імуномодуючу дію, посилює синтез антитіл, нормалізує співвідношення між Т-хелперами і Т-супресорами, значно підвищує утворення α -, β - та γ -IFN. Враховуючи той факт, що при гострих вірусних гепатитах спостерігається зниження здатності клітинних структур до інтерферонотворення, то для корекції цих змін, на наш погляд, треба дослідити дію амиксину на інтерфероногенез при хронічному гепатиті В (ХГВ), що досі мало вивчено.

Мета дослідження — вивчити стан інтерфероногенезу у хворих на ХГВ і дослідити вплив амиксину на інтерферонотворення та перебіг хвороби.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі гепатологічного центру Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. Всього обстежено 63 молодих людей із ХГВ: 20 жінок і 43 чоловіки. Діагноз ХГВ встановлювали за даними про наявність HBsAg, HBeAg,

aHBe, aHBc IgM та IgG. Активність гепатиту визначали методом виявлення у сироватці крові HBeAg, DNA HBV у полімеразній ланцюговій реакції, активності АлАТ, АсАТ, величини тимолової проби. Ефективність терапії оцінювали за клінічними даними, показниками АлАТ, АсАТ, тимолової проби та УЗД, наявністю HbsAg і DNA HBV у сироватці крові.

Усіх хворих поділили на дві групи. У контрольну групу увійшли 30 пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію. Дослідну групу утворили хворі, які на фоні базисної терапії одержували аміксин ІС. Препарат призначали по 0,125 г один раз на добу 2 дні підряд на тиждень протягом 5 тиж на курс. Між курсами робили перерву — 1 міс. Вміст сироваткового IFN визначали за методом Ф. І. Єршова і співавторів (1996) при зверненні хворих у гепатологічний центр, після 1, 3 та 5-го курсів аміксинотерапії.

Результати дослідження та їх обговорення

Значення титрів сироваткового інтерферону у хворих з активним перебігом ХГВ, з урахуванням методу і тривалості лікування, наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, у хворих із помірно активним перебігом ХГВ, яким проводили базисну терапію з плацебо, до початку лікування середньомаксимальне значення сироваткового IFN дорівнювало 4 ОД/мл, тобто практично не відрізнялося від такого у здорових осіб (донорів). Після закінчення 1, 3 та 5-го курсів терапії у хворих на ХГВ, яким призначали базисну терапію і плацебо, істотної динаміки показників рівня сироваткового IFN порівняно з даними до початку лікування не спостерігалось.

Поряд із цим, у групі пацієнтів із помірно активним перебігом ХГВ після 1-го курсу лікування

аміксином ІС спостерігалась тенденція до стабільного підвищення рівня ендogenous IFN. У пацієнтів дослідної групи виявлена неоднорідність показників сироваткового IFN: простежувалось як виразне, так і помірне підвищення значень титрів останнього. Помірне зростання рівня сироваткового інтерферону спостерігалось у 23 пацієнтів, виразне — у 10. Середньомаксимальне значення сироваткового IFN після 3-го курсу аміксинотерапії дорівнювало 16 ОД/мл, тобто у 8 разів перевищувало таке у хворих, яким проводили базисну терапію з плацебо.

Після 5-го курсу лікування аміксином ІС у пацієнтів з помірно активним ХГВ відзначалась висока продукція сироваткового IFN, середньомаксимальне значення при цьому становило 32 ОД/мл, тобто у 6 разів перевищувало показники хворих, яким застосовували базисну терапію і плацебо.

Отже, можна дійти висновку, що аміксин ІС стимулює продукцію сироваткового IFN у хворих з помірно активним перебігом ХГВ. Рекомендований алгоритм прийому препарату не викликає виснаження клітин, які продукують IFN.

Також встановлено, що аміксин ІС — ефективний препарат, який сприяє елімінації вірусу гепатиту В з ураженого організму. Так, після 1-го курсу лікування аміксином ІС 32 % хворих позбавилися HBsAg; після 3-го курсу HBsAg залишився у 48 % осіб; після 5-го курсу терапії вилікувались 70 % пацієнтів.

Оцінюючи клінічну ефективність аміксину ІС у комплексній терапії хворих на ХГВ, враховували тривалість існування явищ інтоксикації (слабкість, зниження апетиту, наявність нудоти, блювання), тривалість перебігу жовтяничного періоду, терміни нормалізації розмірів печінки.

Результати вивчення показників клінічної ефективності аміксину ІС у комплексній терапії обстежених хворих на ХГВ наведено в табл. 2.

Таблиця 1

Показники рівня сироваткового IFN у хворих з помірно активним перебігом ХГВ залежно від методу і тривалості лікування, ОД/мл

Термін лікування	Базисна терапія + плацебо, n=30	Базисна терапія + аміксин ІС, n=33
До початку лікування	4 (0–4)	4 (0–4)
Після 1-го курсу лікування	4 (0–4)	8 (4–8)
Після 3-го курсу лікування	2 (0–2)	16 (16–32)
Після 5-го курсу лікування	2 (0–2)	32 (32–64)
Здорові особи, n=30	6 (4–8)	

Примітка. Наведено середні величини і довірчі інтервали

Таблиця 2

Показники клінічної ефективності лікування хворих з помірно активним перебігом ХГВ залежно від засобу терапії, М±m

Показники	Групи спостереження		
	Базисна терапія + плацебо, n=30	Базисна терапія + аміксин ІС, n=33	P
Слабкість	10,80±0,52	6,30±0,18	>0,05
Зниження апетиту	12,50±0,26	6,00±0,19	<0,05
Нудота	3,60±0,20	2,00±0,94	>0,05
Тривалість жовтяничного періоду	32,90±1,45	25,30±0,49	<0,05
Збільшення розмірів печінки	28,60±1,60	21,40±1,42	<0,05

Дані в табл. 2 свідчать про те, що у хворих, яких лікували аміксином ІС, скоротилася тривалість явищ інтоксикації, прискорилося нормалізація розмірів печінки. Жовтяничний період також зменшився на 7,62 дня порівняно з контрольною групою хворих.

У хворих із помірно активним перебігом ХГВ у динаміці проведення терапії вивчали біохімічні показники сироватки крові. Результати проведених досліджень, залежно від методу і тривалості лікування, наведено в табл. 3.

Одержані дані свідчать про те, що в групі хворих, яким застосовували аміксин ІС, після 1-го курсу лікування спостерігалися нормалізація концентрації загального білірубину і більш виражене зниження активності АлАТ і АсАТ.

Аналогічну динаміку зафіксовано також після 3-го та 5-го курсів терапії. У хворих, яким призначали аміксинотерапію, показники активності АлАТ і АсАТ були набагато нижчими, ніж у групі хворих, яким проводили базисну терапію з плацебо (відмінності показників вірогідні). Показники тимолової проби також знижувалися, однак вірогідних відмінностей між ними у групах спостереження не було.

Таким чином, у результаті лікування аміксином ІС у хворих із помірно активним ХГВ відзначалася позитивна динаміка клінічних і біохімічних показників порівняно з групою хворих, яким проводили базисну терапію з плацебо. У перших скоротилися тривалість явищ інтоксикації, жовтяничного періоду та процес нормалізації розмірів печінки. Наявними були позитивна динамі-

ка показників амінотрансфераз і більш швидке зниження білірубінемії. Ускладнень і побічних явищ у разі лікування хворих аміксином ІС не спостерігалось.

Отже, підсумовуючи викладене вище, можна зазначити, що застосування аміксину ІС під час проведення базисної терапії чинить позитивний вплив на процеси інтерфероногенезу, клінічний перебіг ХГВ, а також сприяє елімінації вірусу гепатиту В з організму хворої людини. Результативність дії аміксину ІС на перебіг ХГВ визначається кількістю курсів прийому цього препарату.

Висновки

1. У хворих на ХГВ під впливом аміксину ІС відбувається стимуляція інтерфероногенезу.
2. Рекомендований алгоритм прийому препарату не викликає виснаження клітин, які продукують IFN.
3. Застосування аміксину ІС у комплексній терапії хворих з помірно активним ХГВ сприяє скороченню термінів жовтяничного періоду, зменшенню проявів цитолітичного синдрому.
4. Призначення аміксину ІС допомагає елімінації вірусу гепатиту В з організму хворої людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Еришов Ф. И., Чижов Н. П., Тазулахова Э. Б. Противирусные препараты. — СПб., 1993. — С. 11-15.
2. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2005. — 356 с.

Таблиця 3

Показники загального білірубину, активності АлАТ, АсАТ, рівня тимолової проби у хворих з помірно активним перебігом ХГВ залежно від методу і тривалості терапії, $M \pm m$

Термін лікування	Метод терапії	Біохімічні показники			
		Загальний білірубін, мкмоль/л	АлАТ, ммоль/(год·л)	АсАТ, ммоль/(год·л)	Тимолова проба, од.
До початку лікування	Базисна терапія + плацебо	162,59±7,72	3,93±0,08	2,76±0,09	14,80±0,74
Після 1-го курсу лікування		27,45±7,89	3,48±0,10	2,02±0,26	8,80±0,82
Після 3-го курсу лікування		16,95±1,93	2,23±0,12	2,03±0,30	6,70±0,18
Після 5-го курсу лікування		15,43±1,62	1,74±0,09	1,03±0,07	5,90±0,63
До початку лікування	Базисна терапія + аміксин ІС	165,71±4,47	3,68±0,07	2,44±0,07	12,60±0,50
Після 1-го курсу лікування		17,72±3,63*	2,40±0,07*	1,60±0,05*	10,90±0,66
Після 3-го курсу лікування		16,79±1,02*	1,47±0,09*	0,64±0,02*	7,60±0,34*
Після 5-го курсу лікування		10,25±1,39	0,93±0,07*	0,50±0,01	4,80±0,72

Примітка. * — $P < 0,05$ у порівнюваних показниках.

3. *Интерферон-92*: Сб. науч. трудов НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР. — М., 1992. — 129 с.

4. *Ершов Ф. И.* Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.

5. *Григорян С. С., Иванова А. М., Ершов Ф. И.* Противовирусная активность амиксина и его влияние на интерфе-

роновый статус при гепатите мышей // Вопросы вирусологии. — 1990. — № 2. — С. 138-140.

6. *Чижов Н. П., Смольская Т. Т., Бойченко Н. И.* Клинические исследования переносимости и интерферониндуцирующей активности амиксина // Там же. — № 5. — С. 411-414.

УДК 616.24-007.272-036.12-07

В. Г. Чернявський

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.24-007.272-036.12-07

В. Г. Чернявский

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Рассматриваются проблемы диагностики хронического обструктивного заболевания легких — второй по распространенности неинфекционной нозологии в мире. Изучены современные подходы к этой проблеме отечественных и иностранных авторов, освещены существующие недостатки и предложены направления работы для их корригирования.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, диагностика, бронхиальная обструкция, конденсат влаги выдыхаемого воздуха.

UDC 616.24-007.272-036.12-07

V. G. Chernyavsky

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The problems of diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease are viewed — uninfected nosology is the second in prevalence in the world. Modern approaches to this problem of home and foreign authors are learned, existent drawbacks are highlighted and work assignments for their decision are offered.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, bronchial obstruction, condense of moisture of expired air.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) превалює за кількістю днів непрацездатності, частотою інвалідизації, а летальність займає 4-те місце серед усіх причин смерті в загальній популяції людей. За поширеністю ХОЗЛ — друге неінфекційне захворювання у світі, яке щорічно призводить до смерті 2,75 млн чоловік, і очікується, що смертність від ХОЗЛ подвоїться до 2030 р. [1]. Діагностується ХОЗЛ пізно, тому що виразні симптоми захворювання проявляються тоді, коли функція дихання вже суттєво порушена, і тому призначена терапія вже не така ефективна. Виходячи з цього, діагностика цього захворювання легень на початкових етапах розвитку патологічного процесу — надзвичайно актуальна проблема.

Діагноз ХОЗЛ повинен передбачатися за наявності кашлю і виділення мокротиння в усіх па-

цієнтів із факторами ризику, які сприяють розвитку захворювання. Основними причинами є куріння, тривала дія професійних подразників (пил, хімічні поллютанти, пари кислот і лугів), атмосферне і домашнє забруднення повітря [2–4]. Тому при розпитуванні хворого необхідно приділити належну увагу аналізу індивідуальної схильності до захворювання у кожного конкретного пацієнта.

Головним наслідком дії етіологічних причин (факторів ризику) є хронічне запалення. Локалізація запалення й особливості пускових факторів визначають специфіку патологічного процесу. Механізм розвитку ХОЗЛ у пацієнтів представлений на рисунку.

Кашель — найперший симптом, який з'являється у хворих віком до 40–50 років. *Мокротиння* виділяється в невеликій кількості (рідко

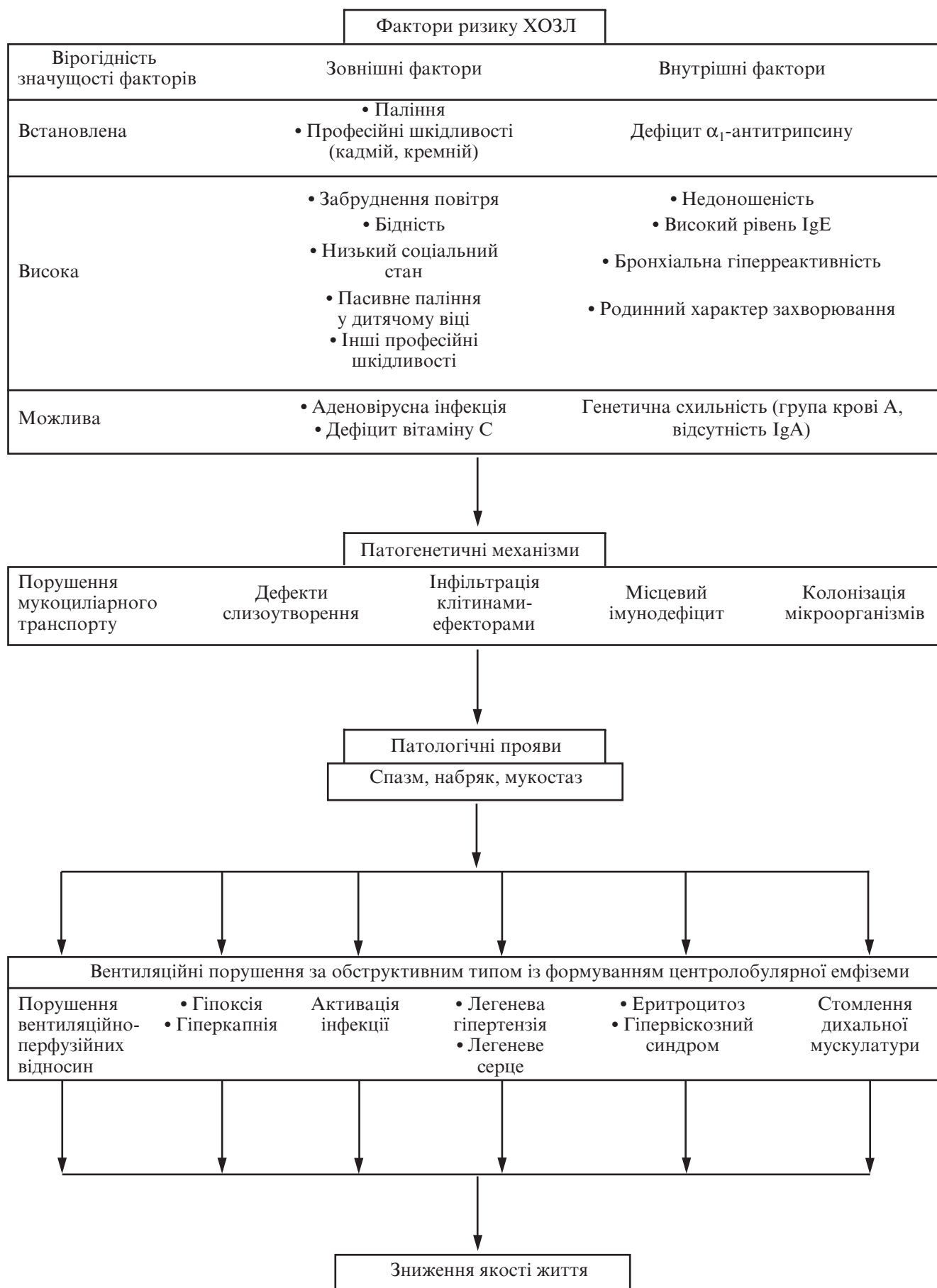


Рисунок. Етіопатогенетичні механізми розвитку хронічної обструктивної хвороби легень (за Шмельовим, 2000, зі змінами)

більше 60 мл/добу) вранці, має слизистий характер і є другим основним симптомом ХОЗЛ. Загострення інфекційного походження виявляються посиленням усіх ознак захворювання, появою гнійного мокротиння і збільшенням його кількості [5]. Попутно загострення ХОЗЛ можуть бути спричинені підвищеною дією екзогенних ушкоджувальних факторів або неадекватним фізичним навантаженням [6].

Задишка — третій основний клінічний симптом ХОЗЛ. Вона виникає приблизно на 10 років пізніше появи кашлю і відчувається спочатку тільки при значному й інтенсивному фізичному навантаженні, посилюється під час респіраторних інфекцій. При прогресуванні захворювання цей симптом може варіювати: від відчуття браку повітря при стандартних фізичних навантаженнях до важкої дихальної недостатності. Зі зниженням легеневої функції задишка стає все більш вираженою [5]. Саме ця причина змушує основну масу хворих звертатися до лікаря. Для кількісної оцінки ступеня вираженості задишки лікарю слід використовувати шкалу диспное Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale — модифікацію шкали Флетчера.

Дуже рідко захворювання може починатись із задишки. Подібне зустрічається у пацієнтів, які на виробництві контактують із дрібнодисперсними (менше 5 мкм) полутантами, а також при дефіциті α_1 -антитрипсину, що призводить до раннього розвитку панлобулярної емфіземи [7]. Тому при виявленні емфіземи у молодих пацієнтів обов'язковим є визначення рівня α_1 -антитрипсину [8].

Необхідною умовою для діагностування ХОЗЛ, якщо хворий палить або палив, за рекомендацією ВООЗ, є вивчення анамнезу куріння і розрахунок індексу паління (ІП) та індексу людини, що палить (ІЛП). Якщо $ІП \geq 160$ чи $ІЛП > 10$ пачок на рік, то куріння у даного пацієнта є фактором ризику відносно розвитку ХОЗЛ. Так, у стандартах Американського торакального товариства підкреслюється, що появу перших клінічних симптомів у хворих на ХОЗЛ звичайно спричинює куріння, принаймні 20 сигарет на день упродовж 20 і більше років [9].

Виявлених при опитуванні хворого ознак недостатньо для діагностування, але якщо їх кілька, то вірогідність наявності ХОЗЛ зростає.

Усі діагностичні методи можна умовно поділити на обов'язковий мінімум, використовуваний у всіх хворих, і додаткові методи, вживані за необхідності. До обов'язкових методів, окрім фізикальних, відносяться: визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД), аналіз крові, цитологічне дослідження мокротиння, рентгенологічне дослідження й ЕКГ. Усі методи наведені у таблиці.

Чутливість фізикальних методів обстеження пацієнта в діагностиці ХОЗЛ і у визначенні ступеня її тяжкості невелика, тому що вони залежать від ступеня вираженості бронхіальної обструкції та емфіземи [3; 7; 6]. Серед класичних значущих ознак можна назвати свистячий видих і подовження (більше 5 с) часу видиху, що свідчить про наявність бронхіальної обструкції [6–8; 10].

Проте, з одного боку, результати об'єктивного обстеження не повністю відображають тяжкість

Таблиця

Методи дослідження хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Клінічні симптоми та фізикальні методи	Методи, що досліджують стан дихальної системи	Методи, що досліджують стан інших органів і систем
Кашель Мокротиння Задишка Огляд Пальпація Перкусія Аускультация	Спірометрія Пневмотахометрія Бодиплетизмографія Метод розведення інертних газів Метод форсованих осциляцій Метод визначення внутрішньогрудного компресійного об'єму Ергоспірометрія Непряма калориметрія Пікфлоуметрія Цитологічне та культуральне дослідження мокротиння Рентгенологічне дослідження Сомнологічне дослідження Бронхологічне дослідження Дослідження КВПВ ЛКС КВПВ	Пульсоксиметрія Клінічний аналіз крові Електрокардіографія ЛКС інших біологічних рідин Буферна ємність крові ЕХО-кардіоскопія

захворювання, а з іншого — відсутність клінічних симптомів не виключає наявності ХОЗЛ легкого ступеня тяжкості у пацієнта. Інші ознаки, такі як дискоординація дихальних рухів, центральний ціаноз, зменшення маси тіла, також не характеризують ступені обструкції дихальних шляхів [5–8].

Даних фізикального обстеження недостатньо для встановлення діагнозу ХОЗЛ. Вони лише дають орієнтири для подальшого напряму діагностичного дослідження із застосуванням інструментальних і лабораторних методів [6; 7]. Але, на превеликий жаль, значна кількість лікарів, через різні причини, зупиняється у діагностичних пошуках уже на цьому етапі.

Провідним у діагностиці ХОЗЛ і об'єктивній оцінці ступеня тяжкості захворювання є дослідження ФЗД. Для виявлення захворювання на ранніх етапах його розвитку всім пацієнтам з хронічним кашлем і продукцією мокротиння, наявністю в анамнезі факторів ризику, навіть за відсутності задишки, обов'язково повинні визначатися такі об'ємні та швидкісні показники: життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), максимальні швидкості видиху (МШВ) на різних рівнях ФЖЄЛ (МШВ 75–25). Вивчення цих показників дає можливість поставити функціональний діагноз ХОЗЛ.

Функціональними розладами при цьому захворюванні є порушення бронхіальної прохідності, зміна структури статичних об'ємів, порушення еластичних властивостей, дифузійної здатності легень, зниження фізичної працездатності [11]. Досліджують ці види розладів додатково.

Найважливішим для діагностики ХОЗЛ є визначення хронічного обмеження повітряного потоку, тобто *бронхіальної обструкції*. Загальноприйняті методи реєстрації бронхіальної обструкції — спірометрія та пневмотахометрія проводяться під час форсованого експіраторного маневру. Основним критерієм, який визначає хронічне обмеження повітряного потоку, або хронічну обструкцію, є падіння показника ОФВ₁ до рівня, що становить менше 80 % від належних величин. Маючи досить високий ступінь відтворюваності при правильному виконанні дихального маневру, даний параметр дозволяє документально зареєструвати у пацієнта наявність обструкції й надалі моніторувати стан бронхіальної прохідності та її варіабельність. Бронхіальна обструкція вважається хронічною, якщо вона реєструється при проведенні повторних спірометричних досліджень як мінімум тричі на рік, незважаючи на терапію, що проводиться [12].

Для визначення характеру обструктивних порушень ФЗД необхідно виміряти ОФВ₁, ФЖЄЛ, визначити співвідношення цих показників (ОФВ₁/ФЖЄЛ). Найбільш чутливим параметром оцінки обмеження повітряного потоку служить саме відношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Зниження ОФВ₁/ФЖЄЛ мен-

ше 70 % є ранньою ознакою обмеження повітряного потоку навіть при збереженні ОФВ₁ більше 80 % від належних величин.

Для точнішої діагностики й вибору методики лікування необхідно визначити наявність і ступінь оборотного та необоротного компонентів бронхіальної обструкції. Для дослідження оборотності обструкції використовуються проби з інгалаційними бронходилататорами і визначається їх вплив на показники кривої потік-об'єм, переважно на ОФВ₁. Величина ОФВ₁ оцінюється в постбронходилатаційній пробі й відображає стадію хвороби, ступінь її тяжкості [6; 7; 13].

При проведенні тестів у дорослих [14] рекомендується призначати бронходилатаційні препарати:

— β_2 -агоністи короткої дії (починаючи з мінімальної дози до максимально допустимої): фенотерол, сальбутамол, тербуталін — із вимірюванням бронходилатаційної відповіді через 15 хв;

— антихолінергічні препарати: як стандартний препарат рекомендується використовувати іпратропіум бромід — із вимірюванням бронходилатаційної відповіді через 30–45 хв.

Щоб уникнути спотворення результатів і правильно виконати бронходилатаційний тест, необхідно відмінити застосовану терапію відповідно до фармакокінетичних властивостей препарату, що приймається (β_2 -агоністи короткої дії — за 6 год до початку тесту, β_2 -агоністи, що тривало діють, — за 12 год, пролонговані теофіліни — за 24 год [15]).

Визначення оборотності бронхіальної обструкції технічно не складне, проте інтерпретація результатів цього дослідження залишається предметом дискусії [16]. Дуже поширеним є метод вимірювання оборотності відношенням абсолютного приросту показника ОФВ₁, вираженого у відсотках, до належного.

Вірогідна бронходилатаційна відповідь за своїм значенням повинна перевищувати спонтанну варіабельність, а також реакцію на бронхолітики, що відзначається у здорових осіб. Тому величина приросту ОФВ₁, що дорівнює або перевищує 15 % від належного, визнана як маркер позитивної бронходилатаційної відповіді. При отриманні такого приросту бронхіальна обструкція документується як оборотна [12].

Опір дихальних шляхів можна оцінити методом загальної плетизмографії, а респіраторний — визначається за допомогою техніки форсованих осциляцій. Ці вимірювання дають інформацію про калібр не здавлених дихальних шляхів, оскільки резистентність вимірюється під час спокійного дихання або утрудненого вдиху. Техніка форсованих осциляцій менше залежить від співпраці пацієнта. У більшості ситуацій визначення резистентності не має клінічної переваги перед вимірюванням ОФВ₁ [8].

Дуже важливою проблемою є рання діагностика ураження переважно дрібних бронхів діа-

метром менше 2–3 мм, що характерно для початку ХОЗЛ. Воно довго не виявляється при спірометрії та бодіплетизмографічному вимірюванні опору дихальних шляхів. У цьому випадку ефективнішим показало себе дослідження парціальної кривої потік–об’єм [17]. Інший метод, який дозволяє зареєструвати ураження дрібних бронхів, — визначення внутрішньогрудного компресійного об’єму (V_{comp}). Останній є тією частиною внутрішньолегеневого об’єму повітря, яка внаслідок порушення провідності дрібних бронхів під час форсованого експіраторного маневру піддається компресії. Визначається V_{comp} як різниця між зміною легеневого об’єму й інтегрованим ротовим потоком [13].

Важливим для підтвердження діагнозу ХОЗЛ, особливо у спірних ситуаціях, є моніторування ОФВ₁ — багаторічне повторне вимірювання цього спірометричного показника. Для хворих на хронічну обструктивну хворобу легень характерне щорічне зниження показника ОФВ₁ більш ніж на 50 мл на рік [12]. У зв’язку з мінливістю вимірювань для надійної оцінки швидкості зниження ОФВ₁ у окремого пацієнта необхідні періодичні вимірювання цього показника протягом принаймні 4 років.

Спірографічне дослідження — це метод, що дозволяє поставити функціональний діагноз, здійснити підбір індивідуальної терапії, моніторувати її ефективність і провести експертизу працездатності. Але він має один недолік — об’єктивність отриманих результатів залежить від пацієнта: чи зможе хворий вірно виконувати призначення лікаря.

У домашніх умовах для моніторування ступеня обструкції зручно використовувати показник пікової швидкості видиху (ПШВ), визначеної за допомогою індивідуального пікфлоуметра. Слід зауважити, що для ХОЗЛ пікфлоуметрія має лише відносне значення у зв’язку з прогресуючою емфіземою. Проте метод дозволяє визначити добову мінливість ступеня бронхіальної обструкції, яка при хронічній обструктивній хворобі легень звичайно не перевищує 15 % [12]. Найбільш цінним є вимірювання показників ПШВ для диференціації ХОЗЛ і БА [18]. Разом із тим, регулярне вимірювання цього показника служить доступним методом об’єктивної оцінки ефективності бронходилатативної терапії при щоденному самоконтролі в амбулаторних і стаціонарних умовах.

Бронхіальна обструкція може призводити до зміни структури статичних об’ємів у бік гіперлегкості легень. З метою виявлення змін співвідношень статичних об’ємів, що становлять структуру загальної ємності легень при гіперлегкості й емфіземі легень, загальноприйнятим є застосування двох основних методів: бодіплетизмографії та вимірювання легеневого об’єму методом розведення інертних газів [15].

Вимірювання дифузійної здатності легень виконується на другому етапі оцінки легеневої функції після проведення форсованих спірометрії або пневмотахометрії та визначення структури статичних об’ємів. Дослідження дифузії застосовується для виявлення ураження легеневої паренхіми внаслідок емфіземи [19].

При емфіземі показники дифузійної здатності легень — DLCO та її відношення до альвеолярного об’єму $DLCO/V_a$ понижені, переважно внаслідок деструкції альвеолярно-капілярної мембрани, що зменшує ефективну площу газообміну. Проте зниження дифузії легень на одиницю об’єму (тобто площі альвеолярно-капілярної мембрани) може бути компенсовано зростанням загальної ємності цього органа [20]. Звичайно дифузійна здатність за наявності симптомів ХОЗЛ понижена, що означає приєднання емфіземи. Таке зниження, що визначається методом поодинокого вдиху з окислом вуглецю (DLCO), спостерігається у пацієнтів із симптоматичними ХОЗЛ. Коефіцієнт дифузії окислу вуглецю (КСО) є головним функціональним показником наявності й тяжкості емфіземи [8].

Хронічна обструктивна хвороба легень супроводжується порушенням вентиляційно-перфузійних співвідношень, що може призводити до артеріальної гіпоксемії. Крім того, вентиляційна дихальна недостатність призводить до гіперкапнії. У хворих на ХОЗЛ із хронічною дихальною недостатністю настання ацидозу метаболічно компенсується підвищеною продукцією гідрокарбонату, що дозволяє підтримувати відносно нормальний рівень рН [10].

У деяких пацієнтів із цим захворюванням гіпоксемія та гіперкапнія посилюються уві сні, особливо у фазі швидких рухів очей (REM-сон). У цих пацієнтів більш виражена і легенева гіпертензія в легеневій артерії. При поєднанні ХОЗЛ з обструктивним порушенням дихання уві сні (перехресний синдром) показане спеціальне сомнологічне дослідження і корекція цього розладу [21].

Пульсоксиметрія застосовується для вимірювання і моніторування насичення крові киснем (SaO_2), проте вона дає можливість реєструвати лише рівень оксигенації та не дозволяє стежити за змінами $PaCO_2$. Тому якщо показник SaO_2 становить менше 94 %, необхідне дослідження газів крові [22].

При прогресуванні ХОЗЛ часто спостерігається підвищення тиску в легеневій артерії. Вираженість легеневої гіпертензії має прогностичне значення. Серед неінвазивних методів контролю легеневої гіпертензії якнайкращі результати отримані за допомогою доплерографії й ехокардіоскопії. У звичайній практиці ведення хворих на хронічну обструктивну хворобу легень прямі методи вимірювання тиску в легеневій артерії не рекомендуються.

Бронхологічне дослідження є додатковим для хворих на ХОЗЛ. Воно проводиться для оцінки стану слизової оболонки бронхів і диференціального діагнозу з іншими захворюваннями легень.

У початкових стадіях захворювання порушення дифузійної здатності та газового складу крові у спокої можуть бути відсутніми, а виявлятися тільки при фізичному навантаженні [6; 7; 23]. З урахуванням зазначеного вище для об'єктивізації та документування ступеня цих порушень додатково рекомендується проводити та оцінювати пробу з фізичним навантаженням. Перевага віддається кроковій пробі — тесту з 6-хвилинною ходьбою. Вона, як правило, застосовується для відбору хворих для реабілітаційних програм і використовується в тих випадках, коли вираженість задишки не відповідає зниженню ОФВ_1 . Є дані про кореляцію величини пройденої відстані з показниками легеневої дифузії [24].

У багатьох пацієнтів із ХОЗЛ максимальний інспіраторний і експіраторний тиск (PImax і PEmax) понижені. Тимчасом як PImax знижений унаслідок гіперінфляції та вкорочення інспіраторних дихальних м'язів, PEmax менш схильний до впливу змін механіки дихання. Зниження PEmax може бути пов'язане зі слабкістю мускулатури, що звичайно наявна при прогресуванні хвороби. Вимірювання максимального респіраторного тиску рекомендується за наявності підозр на погане харчування або стероїдну міопатію, а також у тих випадках, коли ступінь диспное або гіперкапнії не відповідає ОФВ_1 [8].

Такі методи вивчення ФЗД, як ергоспірометрія та непряма калориметрія, досить складні, тому поки що майже не застосовуються, вони ще тільки мають увійти до повсякденної клінічної практики [13].

Крім вивчення ФЗД, обов'язковою діагностичною процедурою у хворих, які виділяють мокротиння, є її дослідження. Цитологічний аналіз мокротиння дає інформацію про характер запального процесу і його виразність і є обов'язковим методом. Культуральне мікробіологічне дослідження цього виділення доцільно проводити при неконтрольованому прогресуванні інфекційного процесу і підборі раціональної антибіотикотерапії та є додатковим методом обстеження.

Клінічний аналіз крові хворого також є обов'язковим. У ньому при стабільному перебігу ХОЗЛ істотних змін щодо вмісту лейкоцитів периферичної крові не відбувається. При загостренні найчастіше спостерігається нейтрофільний лейкоцитоз із паличкоядерним зрушенням і збільшення ШОЕ. Проте ці зміни наявні не завжди [10]. З розвитком гіпоксемії у хворих формується поліцитемічний синдром, для якого характерні зміна гематокриту (гематокрит $> 47\%$ у жінок і $> 52\%$ у чоловіків), підвищення числа еритроцитів, високий рівень гемоглобіну, низька ШОЕ і підвищена в'язкість крові [6; 7].

Імунологічне дослідження крові є додатковим методом і проводиться при неухильному прогресуванні інфекційного запального процесу для виявлення ознак імунної недостатності.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки є обов'язковим методом обстеження. При

рентгенографії легень у прямій і бічній проекціях при ускладненому ХОЗЛ виявляються збільшення прозорості легеневої тканини, низьке стояння купола діафрагми, обмеження її рухливості, збільшення ретростернального простору, виявляються деякі ознаки, що характеризують запальний процес у бронхіальному дереві та наявність емфіземи [25].

Комп'ютерна томографія легень — додатковий метод і проводиться лише за необхідності. Вона дозволяє кількісно визначити морфологічні зміни легень, у першу чергу емфізему, чіткіше виявити були, їх локалізацію та розміри.

Електрокардіографія та ЕХО-кардіоскопія дозволяють у деяких хворих виявити ознаки гіпертрофії правих відділів серця, проте ЕКГ-критерії різко змінюються через емфізему. Дані ЕКГ здебільшого дозволяють виключити кардіальний генез респіраторної симптоматики.

Для визначення адаптації пацієнта до хвороби і можливості виконання звичних функцій, пов'язаних із його соціально-економічним положенням на роботі та в побуті, об'єктивізації й оцінки ефективності лікування вводиться інтегральний показник «якість життя». З цієї метою застосовуються спеціальні анкети, найбільш відомим із яких є опитувач Госпіталю Святого Георгія (SGPQ) [1]. Оцінка якості життя є додатковим методом, який нині завойовує все більш провідні позиції та є особливо важливим у тих випадках, коли потрібне довгострокове моніторування з метою оцінки ефективності лікування та реабілітації хворих.

Ведеться безперервний пошук менш інвазивних методів, якими зручніше користуватися в амбулаторних умовах, особливо при лікуванні дітей. Останнім часом росте інтерес до збору повітря, що видихається, як до простого неінвазивного методу для отримання зразків із нижніх відділів дихальних шляхів [26].

Бронхіальний секрет дистальних відділів респіраторного тракту містить деякі нелеткі та більше 200 летких сполук [27]. Хоча початкові спроби були спрямовані на те, щоб ідентифікувати леткі субстанції, особливо оксид азоту (NO), сьогодні досліджують способи визначення нелетких макромолекулярних сполук. Ці макромолекули є маркерами різних патологічних процесів, що відбуваються в легенях. Аналіз нелетких субстанцій вимагає конденсації вологи повітря, що видихається (КВПВ), шляхом його охолодження, що технічно є простим процесом. Кількість сполук у КВПВ, які можна визначити, нині росте.

Так, визначення в експіраті продуктів перекисного окиснення ліпідів і показників антиоксидантної системи має діагностичне та прогностичне значення в оцінці функціонального стану сурфактанту при ХОЗЛ [28]. Також перспективним є визначення у конденсаті вологи повітря, що видихається, рН, простаноїдів, лейкотрієнів і цитокінів як маркерів ступеня запальної відповіді у бронхолегеневій системі, що може використовуватись у титруванні протизапальної терапії [29].

Дослідження КВПВ методом лазерно-кореляційної спектроскопії дає інформацію про розподіл кількості часток за їхніми розмірами (субфракційний склад). Визначення субфракційного складу дає точне уявлення про процентне співвідношення складових їх біосубстратів і дозволяє одержати інтегральні показники, які відбивають динамічний стан досліджуваної бронхолегеневої системи [30]. Це дозволяє не тільки оцінювати ефективність терапії, що проводиться хворому на ХОЗЛ, а й дати прогноз на подальший перебіг захворювання у пацієнта, чого не дозволяє зробити жоден з вищеперерахованих методів.

Таким чином, сьогодні існує значна кількість методів, які використовуються у діагностиці ХОЗЛ. Наявність великої різноманітності методів і підходів говорить про те, що діагностика цього захворювання, як і безліч інших проблем, пов'язаних із даною нозологією, далека від вирішення. Можна вважати, що основними напрямками досліджень повинні бути:

- вдосконалення методів оцінки ФЗД, зменшення залежності від пацієнта та їх доступність;
- впровадження в практику таких неінвазивних методів, як, наприклад, вивчення КВПВ, що дозволить оцінювати динаміку стану саме досліджуваної системи, а не проводити екстраполяцію численних параметрів стану організму у цілому на функціональний стан бронхолегеневої системи;
- розробка чітких стандартизованих критеріїв постановки діагнозів ХОЗЛ і бронхіальної астми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия // Рус. мед. журнал. — 2003. — Т. 11, № 22. — С. 11-16.
2. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. — М., 2001. — 40 с.
3. Феценко Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких. — К.: Морион, 2001. — 80 с.
4. Ивчик Т. В. Факторы риска ХОБЛ // Пульмонология. — 2003. — № 3. — С. 6-15.
5. Calverley, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease symptoms and signs // Management of chronic obstructive pulmonary disease / Eds: D. S. Postma, N. M. Siafakas. The European Respiratory Society Monograph. — 1998. — P. 6-25.
6. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. — М., 1999. — 40 с.
7. Овчаренко С. И., Леценко И. В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких // Рус. мед. журнал. — 2003. — Т. 11, № 4. — С. 160-164.
8. Согласованное заявление Европейского респираторного общества (ERS): Оптимальная оценка и лечение хронической обструктивной болезни легких // Спец. прил. к «Рус. мед. журналу». — 1998. — Т. 2, № 3. — 23 с.
9. Standards for the diagnosis and care of patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 152. — P. 77-121.
10. Gibson G. J., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease investigations and assessment of severity // Management of chronic obstructive pulmonary disease / Eds: D. S. Postma, N. M. Siafakas. The European Respiratory Society Monograph. — 1998. — P. 25-41.
11. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Калманова Е. Н. Функциональный диагноз у больных хронической обструктивной болезнью легких // Хроническая обструктивная болезнь лёгких / Под ред. А. Г. Чучалина. — М., 1998. — С. 130-145.
12. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) / N. M. Siafakas, P. Vermeire, N. B. Pride et al. // Eur. Respir. J. — 1995. — N 8. — P. 1398-1420.
13. Калманова Е. Н., Айсанов З. Р. Исследование респираторной функции и функциональный диагноз в пульмонологии // Рус. мед. журнал. — 2000. — Т. 8, № 12. — С. 23-27.
14. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease / P. Brand, P. H. Quanjer, D. S. Postma et al.; The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group // Thorax. — 1992. — Vol. 47. — P. 429-436.
15. Standardization of lung function tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol. 6, N 16. — P. 1-121.
16. Assessment of reversibility of airflow obstruction / J. A. Van Noord, J. Smeets, J. Clement et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 150, N 2. — P. 551-554.
17. Bronchoconstrictor effects of deep inspiration in patients with asthma / P. Garyard, J. Orehek, C. Grimaud, C. Charpin // Am. Rev. Respir. Dis. — 1975. — Vol. 111. — P. 433-439.
18. Global initiative for asthma Global strategy for asthma management and Prevention NHLBI/WHO. — Bethesda, 1995. — 176 p.
19. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease / A. F. Gelb, M. Schein, J. Kuei et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 147, N 5. — P. 1157-1161.
20. Collateral ventilation and gas exchange in emphysema / N. W. Morrell, B. K. Wignall, T. Biggs, W. A. Seed // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 150, N 3. — P. 635-641.
21. Бабак С. Л., Григорьянц Р. А., Чучалин А. Г. Нарушение дыхания во время сна у пациентов с ХОЗЛ // Хроническая обструктивная болезнь лёгких / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: БИНОМ, 1998. — С. 216-234.
22. Value of pulse oximetry for long-term oxygen therapy requirement / C. M. Roberts, J. R. Bugler, R. Melchor et al. // Eur. Respir. J. — 1993. — N 6. — P. 559-562.
23. Визель А. А. Оценка клинко-функционального состояния и качества жизни больных хронической обструктивной болезнью до и после комплексной терапии в амбулаторных условиях // Пульмонология. — 2004. — № 1. — С. 15-18.
24. Evans W. W. Plasma theophylline concentrations, six minute walking distances and breathlessness in patients with chronic airflow obstruction // BMJ. — 1984. — N 289. — P. 1649-1651.
25. Thurlbeck W. M., Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema // Amer. J. Roentgenol. — 1978. — Vol. 130. — P. 429-440.
26. Kharitonov S. A., Barnes P. J. Exhaled markers of pulmonary disease // Am. J. Crit. Care Med. — 2001. — N 183. — P. 1693-1722.
27. Sheideler L. Detection of nonvolatile macromolecules in the breath // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol. 148, N 3. — P. 778-784.
28. Гельцер Б. И., Майданов Ю. В. Функциональная активность сурфактанта лёгких при хроническом бронхите // Терапевт. архив. — 1997. — № 3. — С. 9-12.
29. Бельцер Б. И. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии // Там же. — 2000. — № 3. — С. 46-50.
30. Бажора Ю. И., Носкин Л. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. — Одесса: Друк, 2002. — 400 с.

ВПЛИВ ОЗОНОТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДІВ КРОВІ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.331.1-008.9-06:616.153.915-085.835

Д. А. Олейник

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДОВ КРОВИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследовано 90 больных. В зависимости от применяемой терапии больные разделены на 2 группы: контрольная группа — пациенты получали базовую медикаментозную терапию; основная группа — дополнительно получали процедуры озонотерапии в виде внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора. Установлено, что применение озонотерапии в комплексном лечении больных способствует развитию более выраженного гиполлипидемического эффекта, сопровождающегося уменьшением триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, повышением холестерина липопротеидов высокой плотности по сравнению с медикаментозной терапией на всех этапах наблюдения — через 1, 6 и 12 мес.

Ключевые слова: озонотерапия, липиды крови, гипертоническая болезнь, метаболический синдром.

UDC 616.12-008.331.1-008.9-06:616.153.915-085.835

D. A. Oliynyk

INFLUENCE OF OZONETHERAPY ON PARAMETERS OF LIPIDS OF BLOOD AT COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION WITH METABOLIC SYNDROME

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

90 patients have been surveyed. Depending on the applied therapy patients are divided into 2 groups: control group — patients got base medicamentous therapy; basic group — additionally got procedures of ozonotherapy in the form of IP/V drop injections of the ozonized physiological solution. It is established that application of ozonotherapy in complex treatment of patients promotes development more expressed hypolipidemic effect, accompanied reduction of triglycerides, general cholesterol, low-density lipoproteins, increase of high-density lipoproteins in comparison with medicamentous therapy at all stages of supervision — in 1, 6 and 12 months.

Key words: ozonotherapy, lipids of blood, hypertensive disease, metabolic syndrome.

Метаболічний синдром (МС) і його складові (артеріальна гіпертензія (АГ), абдомінальне ожиріння (АО), інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія (ДЛП) нині розглядаються як єдина концепція «генералізованого серцево-судинного метаболічного захворювання», кінцевим результатом якого є порушення коронарного і мозкового кровообігу [1]. Відмічено збільшення його поширеності та частоти нових випадків у популяції населення індустріально розвинених країн до 15–25 % [2]. Основні компоненти метаболічного синдрому асоціюються з низкою захворювань і станів, які погіршують перебіг хвороби, а хворих із гіпертонічною хворобою (ГХ), в рамках МС, необхідно розглядати як пацієнтів зі збільшеним ризиком розвитку ускладнень [3].

Як один з основних компонентів МС, ДЛП може бути і наслідком, і однією з причин розвитку ІР, при якій знижується активність ферменту ліпопротеїдліпази, що сприяє появі гіпертригліцеридемії, підвищенню утворення холестерину

ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) і зниженню рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) [4].

Відмічено, що гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, куріння є факторами ризику більш ніж 75 % усіх серцево-судинних захворювань (ССЗ), причому частка гіперхолестеринемії в процесі прогресування патології є максимальною [5]. У зв'язку з цим зниження смертності від ССЗ у більшості країн Європи пов'язують з адекватною терапією порушень ліпідного обміну [6].

Відомі методи медикаментозної корекції ДЛП не завжди дозволяють досягти бажаного результату [5].

У терапії ГХ із МС важливу роль відіграє застосування немедикаментозних методів лікування (дієта, фізичні навантаження, фізіотерапія). Впливаючи на ключові ланки патогенезу захворювання, фізіотерапевтичні заходи дозволяють підвищити ефективність медикаментозної терапії, зменшити дозування препаратів, поліпши-

ти якість життя і прогноз для даної категорії хворих [3].

У літературі опубліковані відомості про високу ефективність озону (без медикаментозної терапії) при лікуванні хворих із м'якою і лабільною гіпертензією та гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією [7]. Вплив озонотерапії (ОТ) на метаболічні порушення, зокрема на ДЛП як одну з ланок розвитку і прогресування ГХ, досі ще не вивчали. Не оцінювали також віддалені результати застосування ОТ для корекції ДЛП на амбулаторному етапі реабілітації хворих на ГХ із МС.

Метою даного дослідження стало поліпшення показників ліпідів крові у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом з додаванням озонотерапії до медикаментозного лікування й оцінка його ефективності.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 90 хворих на гіпертонічну хворобу II ступеня з метаболічним синдромом. Пацієнти були поділені на 2 групи залежно від застосовуваної терапії — контрольну й основну. Контрольна група — 30 хворих (середній вік чоловіків — $54,80 \pm 1,74$; жінок — $59,10 \pm 1,72$) — отримувала базову медикаментозну терапію ГХ із метаболічним синдромом: блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту, статини та гіпоглікемічні препарати [8; 9].

Основна група — 60 пацієнтів (середній вік: чоловіки — $55,6 \pm 2,1$; жінки — $57,5 \pm 2,1$) — додатково отримувала процедури ОТ у вигляді внутрішньовенного краплинного введення озонового фізіологічного розчину з початковою концентрацією озону в розчині 1000 мкг/л із поетапним збільшенням концентрації за одну процедуру на 500 мкг/л до максимальної 3000 мкг/л, об'ємом 200 мл через день, курсом 10 процедур.

Через 6 міс після стаціонарного етапу лікування хворі основної групи були поділені ще на 2 групи: основну А (без повторного курсу озонотерапії) й основну Б (з повторним курсом озонотерапії).

Основні та контрольні групи порівняні за статтю, зростом хворих, тривалістю та тяжкістю захворювання.

Діагноз МС встановлювався відповідно до критеріїв ВООЗ [9].

Комплекс спостереження включав: загальноклінічне дослідження і спеціальне обстеження хворих до і після лікування; ліпіди сироватки крові — загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ) і ЛПВЩ — визначали ферментативним методом. Рівень ЛПНЩ знаходили за формулою Friedenwald [5]:

$$\text{ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{рівень ТГ})$$

Тривалість спостереження у стаціонарі — 21 день. Віддалені результати застосування ОТ на

амбулаторному етапі оцінювалися після завершення 6 міс (перед повторним курсом ОТ) і 12 міс від початку першого курсу.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили на персональному комп'ютері класу Pentium III із використанням статистичних програм Microsoft Excel 2003 і Arcus Quickstat (США, 2001). Для виявлення ступеня відповідності отриманих даних нормальному закону розподілу був застосований графоаналітичний метод з використанням імовірнісної сітки [10]. Графічна інтерпретація результатів вимірювань ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ і ТГ на нормальному імовірнісному папері дозволила з достатнім ступенем точності знайти параметри розподілу вказаних характеристик і наочно підтвердити гіпотезу про нормальний закон їх розподілу.

Вірогідність визначали за допомогою критерію Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати вимірювання вмісту ліпідів сироватки крові представлені на рис. 1-4, де на осі абсцис зображено значення показників, які вивчали, а на осі ординат — відповідні їм нагромаджені вірогідності P . Абсолютні значення ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ і ТГ досить добре групуються біля прямих ліній, що свідчить про нормальність закону їх розподілу. Дана обставина дозволяє обґрунтовано використовувати статистичну обробку інформації з застосуванням параметричних критеріїв.

На графіках середні значення ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ і ТГ дорівнюють абсцисі, яка відповідає нагромадженій вірогідності $P = 50\%$. Середньоквадратичне відхилення характеристики визначається як різниця абсцис точок із нагромадженою вірогідністю 50 і 1,59%. Паралельність прямих на рисунках свідчить про однакові середньоквадратичні відхилення, а зсув прямих праворуч — про збільшення характеристик, які вивчаються.

Досліджуючи вміст ЗХС сироватки крові, встановили, що при лікуванні в стаціонарі значущі та вірогідні зміни середнього значення відзначалися лише у хворих основної групи, які отримували разом із медикаментозним лікуванням процедури ОТ (рис. 1). Так, рівень ЗХС у даній групі хворих після лікування зменшився на 15,5% ($P < 0,05$). У контрольній групі зміна даного показника була статистично невірогідною ($P > 0,05$), він зменшився лише на 6%. При дослідженні вмісту ЗХС у хворих протягом амбулаторного періоду лікування виявлено вірогідне зниження його рівня в обох групах (основній А й основній Б), при цьому в основній групі Б зниження було більш суттєве. Якщо в основній групі А рівень ЗХС після 6 та 12 міс медикаментозного лікування зменшився на 21,6 і 29,2% відпо-

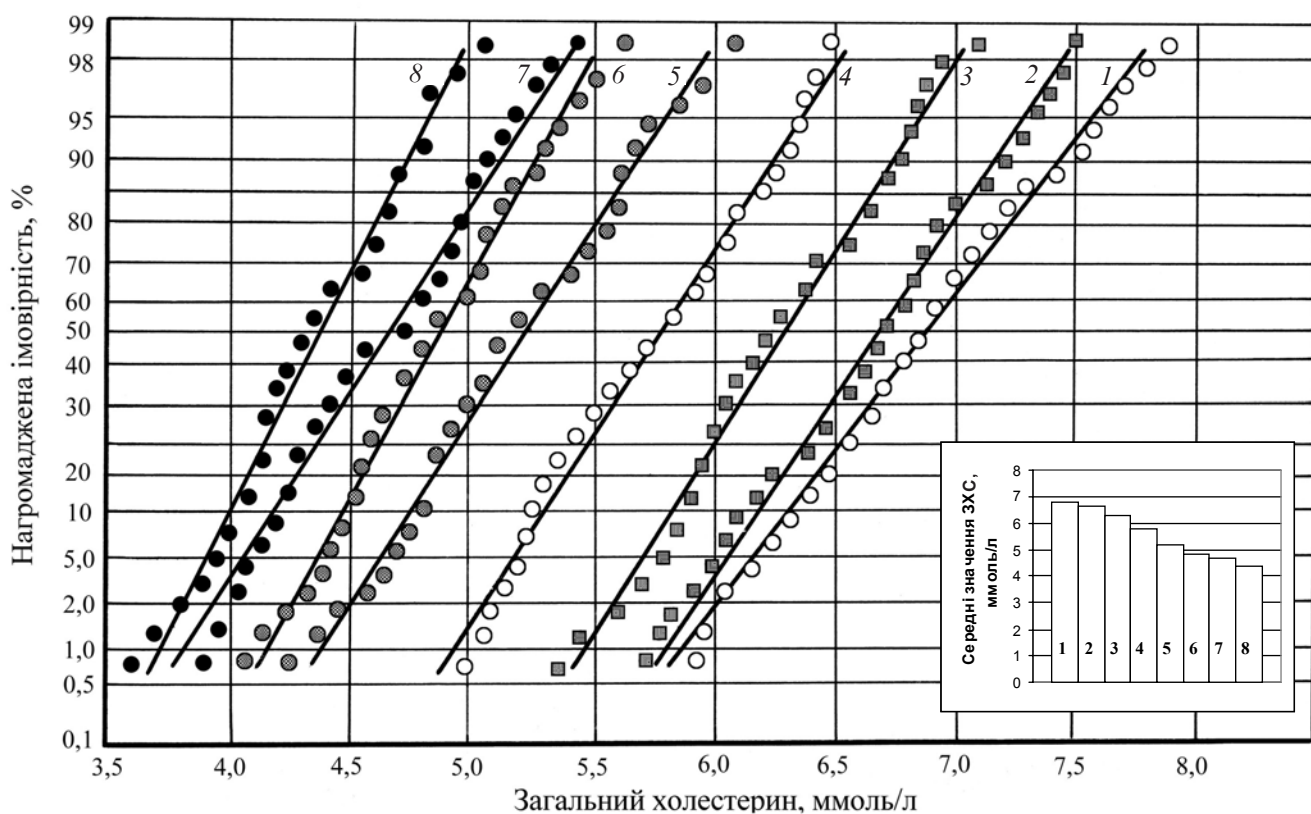


Рис. 1. Графік функції розподілу ЗХС сироватки крові у хворих контрольної та основної груп

Примітка. На рис. 1–4: 1 — контрольна група до лікування; 2 — основна група до лікування; 3 — контрольна група після 1 міс лікування; 4 — основна група після 1 міс лікування; 5 — основна група А після 6 міс лікування; 6 — основна група Б після 6 міс. лікування; 7 — основна група А після 12 міс лікування; 8 — основна група Б після 12 міс лікування

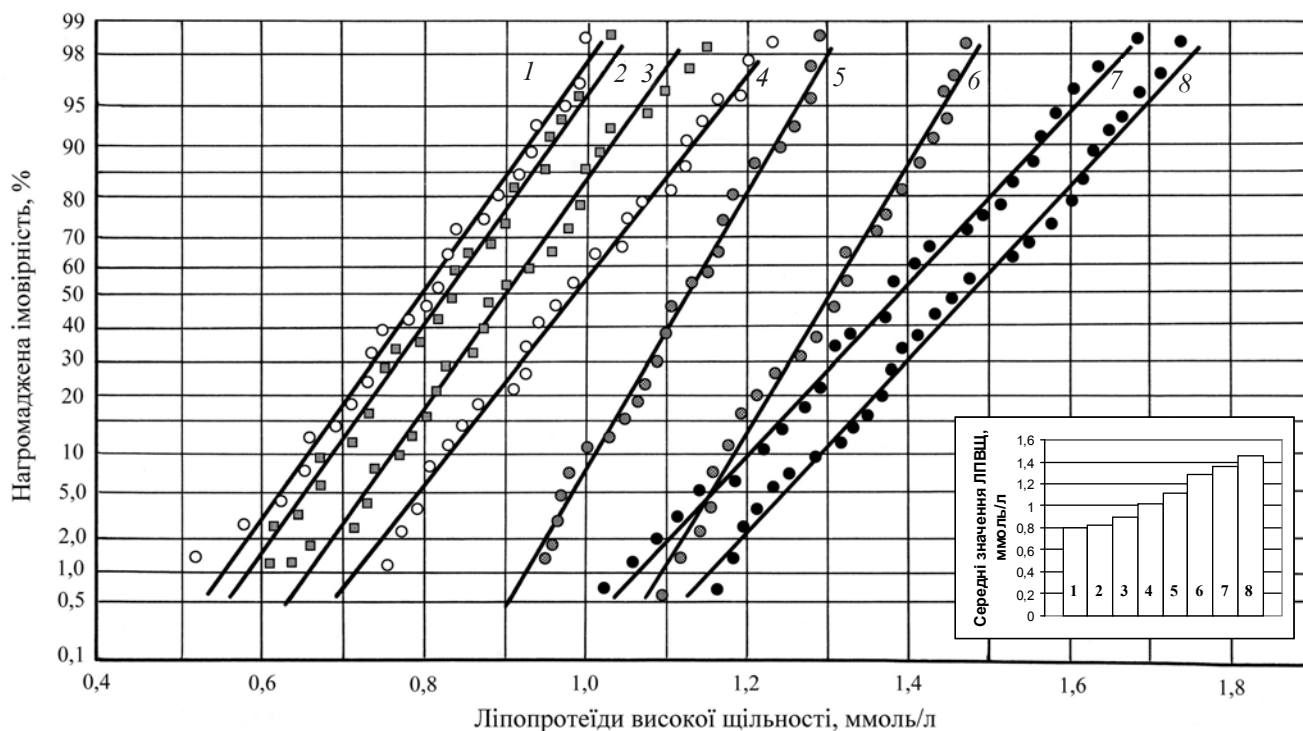


Рис. 2. Графік функції розподілу ЛПВЩ сироватки крові у хворих контрольної та основної груп

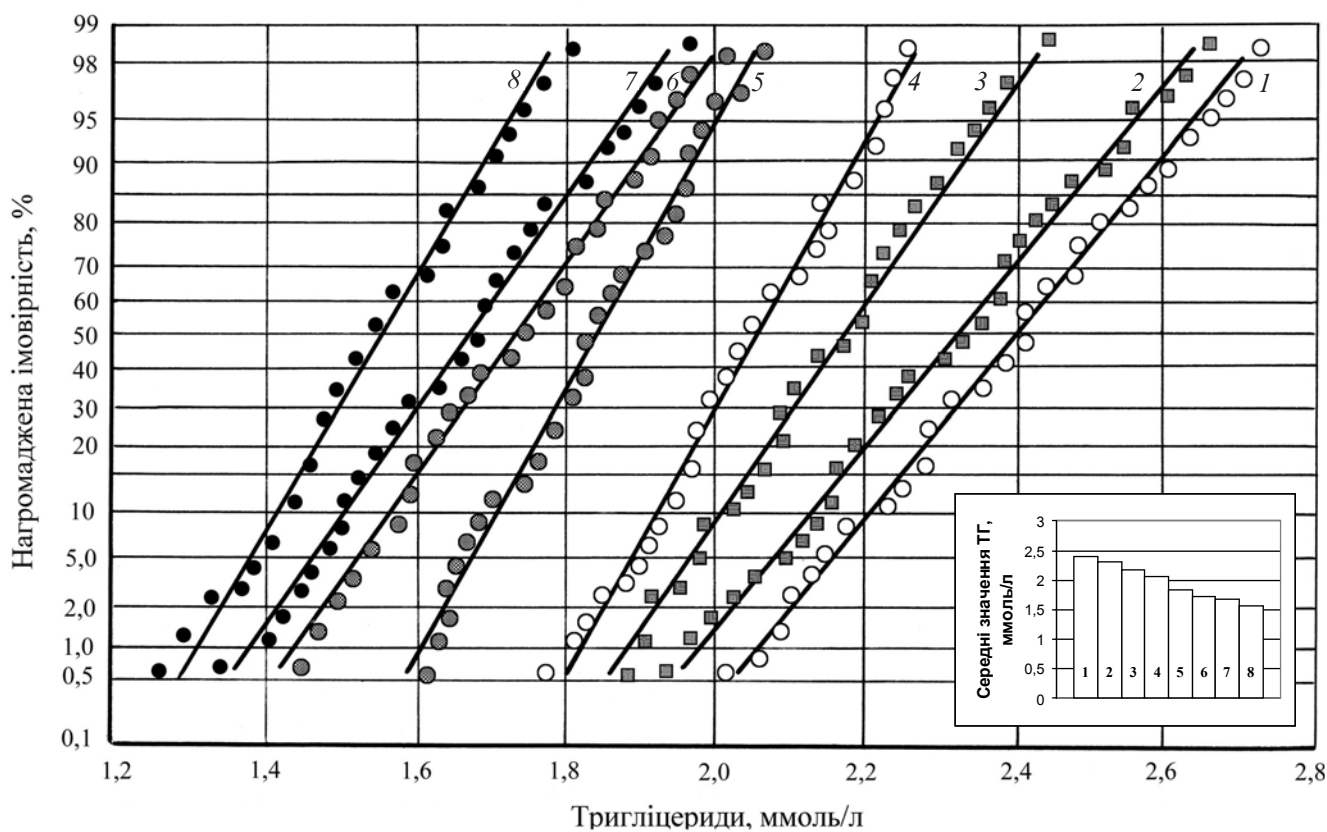


Рис. 3. Графік функції розподілу ТГ сироватки крові у хворих контрольної та основної груп

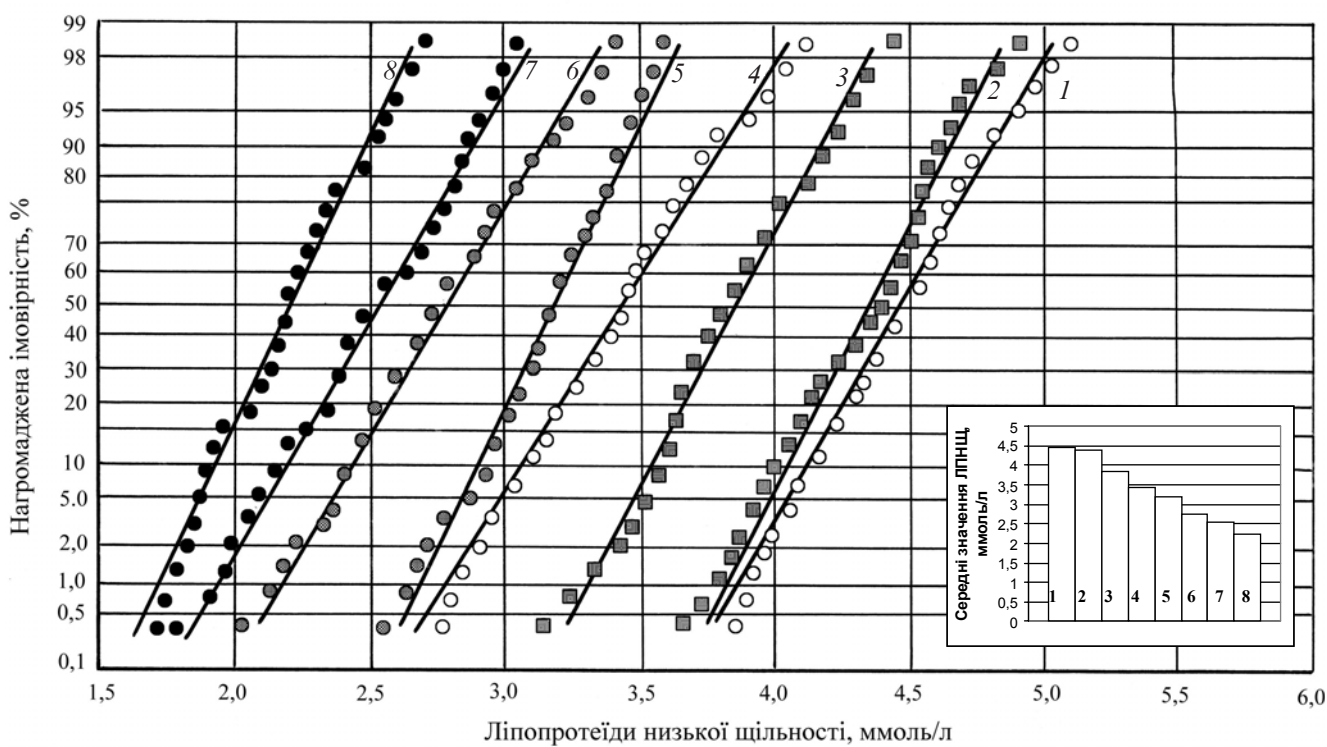


Рис. 4. Графік функції розподілу ЛПНЩ сироватки крові у хворих контрольної та основної груп

відно, то в основній групі Б після 6 та 12 міс зменшення досягло 29,1 і 35,8 % відповідно. Відмінності між основними групами А і Б були статистично вірогідними.

Одним із критеріїв ефективності терапії є зниження рівнів ліпідів до цільових, рекомендованих Європейським товариством кардіологів для хворих із МС [11]. Згідно з рекомендаціями, для ЗХС цільовий рівень повинен бути нижчим 4,5 ммоль/л. У нашому дослідженні хворі з цільовим рівнем зареєстровані тільки після амбулаторного періоду лікування. В основній групі Б після 6 міс 33,3 % пацієнтів досягли цільового рівня значень ЗХС, після 12 міс — 71,4 %. В основній групі А відсоток таких хворих був значно меншим — 3,4 та 11,5 % після 6 і 12 міс лікування відповідно.

При вивченні рівня ЛПВЩ у контрольній групі було відзначено невірогідне підвищення середнього значення на 9,7 % ($P > 0,05$). В основній групі спостерігалось статистично вірогідне підвищення рівня ЛПВЩ на 27,5 %. В основній групі А також вірогідно підвищився рівень ЛПВЩ на 40,1 і 60 % після 6 та 12 міс лікування відповідно. Застосування озонотерапії у комбінації з медикаментозним лікуванням сприяло більш суттєвому підвищенню даного показника в основній групі Б на 70 і 82,5 % після 6 і 12 міс спостереження відповідно (рис. 2).

Для ЛПВЩ не визначено цільового рівня значень, але рівень нижче 1,2 ммоль/л розглядається як маркер підвищеного ризику ССЗ [11]. У нашому дослідженні в основній групі після лікування цільовий рівень ЛПВЩ спостерігався у 6,7 % хворих. Після 6 та 12 міс терапії цільового рівня досягли в основній групі А — 20,6 та 84,6 %, в основній групі Б — 86,7 та 93,3 % відповідно.

При вивченні вмісту ТГ сироватки крові встановлено, що динаміка змін цього показника була позитивною й односпрямованою (рис. 3). У контрольній групі після 1 міс медикаментозного лікування середнє значення ТГ вірогідно зменшилося на 6,0 %. Додавання ОТ супроводжувалося подальшим зменшенням рівня ТГ на 15 % ($P < 0,05$). Оцінюючи рівень ТГ сироватки крові хворих протягом амбулаторного періоду лікування, нами було встановлено, що в основній групі А через 6 і 12 міс середнє значення ТГ зменшилося на 23,3 і 29,6 % відповідно ($P < 0,05$). В основній групі Б зменшення було більш значним і становило 29,2 % після 6 міс і 35,0 % після 12 міс спостереження. Цільовий рівень ТГ не визначений, але рівень вище 1,7 ммоль/л є маркером підвищеного серцево-судинного ризику і повинен враховуватися при виборі лікування [5].

Нами був зареєстрований рівень ТГ нижче 1,7 ммоль/л у 10,3 % хворих основної групи А після 6 міс лікування та у 38,5 % — після 12 міс. В основній групі Б відсоток таких пацієнтів був більшим — 60 і 89,3 % відповідно після 6 та 12 міс спостереження.

При оцінці динаміки змін рівня ЛПНЩ було спостережено вірогідне зменшення його середніх значень у процесі лікування у хворих усіх груп (рис. 4). У контрольній групі середнє значення ЛПНЩ зменшилося на 12,1 %, в основній — на 23,3 %; в основній А після 6 та 12 міс — на 26,5 і 38,1 % відповідно; в основній групі Б після 6 та 12 міс — на 43,2 і 50,2 % відповідно. Відмінність між показниками основних груп А і Б була статистично вірогідною ($P < 0,05$). Більш суттєве зменшення рівня ЛПНЩ в основних групах указує на позитивний вплив додаткового призначення озонотерапії до комплексного лікування.

Стосовно досягнення цільового рівня значення ЛПНЩ, який повинен бути нижче 2,5 ммоль/л, нами також зафіксовані позитивні відмінності у групах, де хворим додатково призначали процедури озонотерапії. Так, у контрольній групі після медикаментозного лікування цільового рівня не досягнув жоден пацієнт. Через 6 і 12 міс спостереження у основній групі А цільовий рівень спостерігався лише у 3,8 і 15,4 % хворих. В основній групі Б через 6 міс цільовий рівень зареєстровано у 46,6 % хворих, а через 12 міс — у 92,8 % пацієнтів.

Таким чином, застосування ОТ у комбінації з медикаментозним лікуванням хворих на ГХ із МС сприяє коректуванню дисліпідемічних порушень, характерних для метаболічного синдрому, чинить більш виражений гіполіпідемічний вплив порівняно з медикаментозною терапією.

Ліпопротеїни високої щільності прийнято вважати антиатерогенним чинником, низькі концентрації яких можуть бути пов'язані не тільки з раннім розвитком атеросклерозу, але і з погіршенням прогнозу для тих осіб, що вже мають серцево-судинні захворювання [5]. Комбінація високого рівня ТГ і низького — ЛПВЩ асоціюється з чималим ризиком виникнення ССЗ [12].

Використання ОТ у комплексному лікуванні хворих на ГХ із МС сприяє більш значному підвищенню рівня прогностично значущих ЛПВЩ (на 25,1 %) і зниженню рівня ТГ (на 13,3 %) порівняно з медикаментозною терапією, що указує на виражений ліпідознижуючий ефект озонотерапії.

Окрім корекції загального рівня ліпідів крові, критерієм ефективності ліпідознижуючої терапії є також цільовий рівень ліпопротеїдів, досягнення якого, як відомо, сприятливо впливає на клінічний перебіг захворювання і прогноз життя [5]. Сьогодні найбільш аргументованими є цільові рівні, визначені в багатоцентрових європейських дослідженнях і представлені в рамках Європейського товариства кардіологів [11].

У нашому дослідженні відсоток хворих, які досягли цільового рівня, був вірогідно вищим у групах, де пацієнтам додатково призначили процедури озонотерапії.

Висновки

1. Застосування ОТ у комплексному лікуванні хворих на ГХ із МС ефективно коректує ліпідний обмін, статистично вірогідно зменшуючи рівень ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, підвищуючи рівень ЛПВЩ на всіх етапах спостереження.

2. Використання ОТ у комплексному лікуванні хворих на ГХ із МС сприяє досягненню рекомендованих цільових рівнів ліпідів у більшості пацієнтів і в коротші терміни порівняно з медикаментозною терапією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сиволан В. Д., Михайловська Н. С. Інфаркт міокарда та метаболічний синдром Х // Патологія. — 2006. — Т. 3, № 8. — С. 13-18.
2. Перова Н. В., Метельская В. А. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома // Гепатология. — 2003. — № 6. — С. 26-32.
3. Сучасні підходи до немедикаментозної та медикаментозної терапії метаболічного синдрому Х / С. М. Коваль, І. О. Снігурська, Д. К. Милославський, В. В. Божко // Галицький лікар. вісник. — 2004. — Т. 11, № 4. — С. 107-111.
4. Інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія і хронічна серцева недостатність ланки одного ланцюга / І. А. Валітова, Е. В. Нальотов, В. Я. Беренфус та ін. // Фармакологія 2006. Крок у майбутнє: матеріали III Національного з'їзду фармакологів України (17-20 жовтня 2006 р.). — Одеса, 2006.
5. Митченко Е. И. Дислипидемия как фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний // Укр. кардіол. журнал. — 2004. — Додаток 1. — С. 28-39.
6. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Профилактика инсульта новая область применения статинов // Рос. мед. журнал. — 2002. — № 10 (1). — С. 12-15.
7. Масленников О. В., Конторщикова К. Н. Руководство по озонотерапии. — Н. Новгород, 2005. — 269 с.
8. Новиков В. И., Милягина И. В. Влияние эналаприла на суточный профиль артериального давления и клинико-метаболические показатели у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с артериальной гипертонией // Кардиология. — 2001. — № 2. — С. 27-29.
9. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Т. Метаболический синдром // Гематология. — 2004. — № 3. — С. 4-15.
10. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа в распознавании патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
11. European guidelines of cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart. J. — 2003. — Vol. 24. — P. 1601-1610.
12. Grundy S. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome // Amer. J. Cardiology. — 1999. — Vol. 83. — P. 25-29.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, канд. мед. наук, доц.,

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

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГЕПАТОЗАХИСНОЇ ДІЇ НОВИХ ПОХІДНИХ НІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ І НІКОТИНАМІДУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, В. И. Кресюн

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НИКОТИНАМИДА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье приведены данные экспериментального исследования гепатопротекторной активности оксизилидендифосфонатогерманатов с различными биолигандами – МИГУ-4 (с никотиновой кислотой) и МИГУ-5 (с никотинамидом). Установлено, что введение галактозамина уже через сутки вызывает резкие изменения активности ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и холестаза (гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфотазы), самопроизвольное восстановление которых до контрольных величин происходит только соответственно к 10–14-м и 15–17-м суткам. Профилактическое и лечебное введение новых соединений и препарата сравнения гептрала существенно предупреждало изменения активности данных ферментов, вызванных гепатотоксином. При этом по выраженности гепатопротекторного действия изучаемые вещества можно расположить в следующей последовательности: МИГУ-4 ≥ МИГУ-5 > гептрал.

Ключевые слова: галактозаминовый гепатит, оксизилидендифосфонатогерманаты, гепатопротекторная активность.

Information of experimental research of hepatoprotective activity of oxyethylidendiphosphonate germanates with different bioligands — MIGU-4 (with nicotinic acid), MIGU-5 (with nicotinamide) is resulted in the article. It is set that administration of galactosamine already after a day causes acute alterations of enzymes activity of cytolysis (alaninaminotransferase and aspartataminotransferase) and cholestasis (gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase), spontaneous renewal of which to the control level appear only on 10–14 and 15–17 days correspondently. Prophylactic-medical administration of new compounds and the agent of comparison — heptal — substantially prevented the changes of these enzymes activity, caused by hepatotoxin. Thus according to strength of hepatoprotective action the studied compounds can be disposed in the following order: MIGU-4 $\geq$ MIGU-5 > heptal.

Key words: galactosamine hepatitis, oxyethylidendiphosphonate germanates, hepatoprotective activity.

Попередніми дослідженнями було встановлено, що галактозамінове ураження печінки спричинює морфофункціональні зміни мембран (за даними їх флуоресцентного зондування), збільшення у них вмісту холестерину, зменшення загальних фосфоліпідів і перерозподіл окремих фракцій фосфоліпідів [1]. Внаслідок цього ускладнення порушувалася проникність ліпідного матриксу, збільшувалася його щільність. Морфогістологічні дослідження підтвердили, що галактозамін, введений експериментальним тваринам, призводить до гострого гепатиту [2].

З іншого боку, було доведено, що нові біологічно активні речовини (БАР) на основі оксietилідендифосфонатогерманатів (МІГУ-4 й МІГУ-5) мають гепатозахисну дію, про що свідчить відсоток збільшення виживаності тварин. Разом із тим, відомо, що інтегральними показниками ураження печінки при експериментальному гепатиті є порушення активності основних ферментів цитолізу та холестази — аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) [3, 4].

Виходячи з викладеного, основною метою дослідження було вивчення патогенетичних механізмів розвитку галактозамінового ураження печінки та можливості її корекції за допомогою ніацин-оксietилідендифосфонатогерманату (МІГУ-4) і нікотинамід-оксietилідендифосфонатогерманату (МІГУ-5). Підставою для цих припущень було те, що метаболізм нікотинової кислоти (НК) багатоступеневий, починаючи з її взаємодії за допомогою ацетил-коензиму А з гліцином та утворення нікотинсечової кислоти, яка виділяється з організму сечею. Решта НК (понад 60 %) в організмі утворює нікотинамідні коферменти (НАД і НАДФ) — окиснені та відновлені форми, які контролюють в організмі людини понад 155 типів окисно-відновних реакцій [5; 6].

При катаболізмі НАД утворюється нікотинамід (НА), який сам по собі має біологічну активність й використовується як лікарський засіб (ЛЗ). Загальновідомі біологічні властивості дифосфонових кислот у нормалізації структурних компонентів клітинних мембран [7], а ще один

компонент синтезу нових БАР — германій, відомий у клінічній практиці як засіб лікування гепатитів, жирової дистрофії печінки тощо [8].

Чималі труднощі сьогодні у вивченні гепатотропних властивостей нових БАР становить вибір препарату порівняння. Функція ж печінки багатогранна, тому її захворювання супроводжуються найрізноманітнішими порушеннями. Відомо, що усі існуючі гепатотропні препарати мають якусь специфічно спрямовану дію, зумовлену відповідним механізмом. І якщо застосовується той чи інший гепатопротектор, то він, як правило, нормалізує чи коригує певну порушену функцію печінки. Так, і досі як препарат порівняння використовується есенціале, проте він сам нерідко викликає холестаз, а його гепатозахисні властивості досить скромні [9].

Нині як гепатопротектор у клінічній практиці широко застосовується адеметіонін (гептрал), якому властивий виражений метаболічний ефект. Гептрал є попередником цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А тощо. Завдяки цьому, він має виражену детоксикуючу, антиоксидантну, регенеративну та ліпід-стабілізуючу дію. Найголовніше, він значно зменшує фіброзоутворення в печінці або запобігає йому [10].

Численними дослідженнями в нашій лабораторії доведено, що гептрал в експерименті гальмує процеси пероксидації ліпідів, запобігає зменшенню вмісту фосфоліпідів і співвідношенню їх окремих фракцій, збільшенню вмісту холестерину, що врешті приводить до мембраностабілізуючої дії [11]. Викладене дозволило обґрунтувати доцільність вивчення гепатопротекторних властивостей нових БАР порівняно з гептралом.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, які знаходились у стандартних умовах віварію. Тварини (у кількості 189 особин) були розподілені на 4 групи: 1-ша група (9 тварин) — контрольна; у 2-гу групу довільного відновлення активності ферментів входило 7 підгруп (по 9 тварин у кожній); 3-тя група складалася з 8 підгруп (по 9 тварин у кожній), у яких

досліджувався вплив запропонованих БАР (МІГУ-4 і МІГУ-5); 4-та група включала 5 підгруп для вивчення дії препарату порівняння — гептралу. Досліджувані БАР вводили внутрішньочеревинно у дозах, які раніше були визначені експериментально, а саме: МІГУ-4 — 17,0 мг/кг і МІГУ-5 — 28,0 мг/кг маси [2]. Гептрал вводили аналогічно у дозі 10 мг/кг маси [11]. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі. Галактозаміновий гепатит викликали внутрішньочеревинним введенням 20%-го водного розчину у дозі 400 мг/кг маси.

Активність ферментів цитолізу — АЛТ (КФ 2.6.1.2) і АСТ (КФ 2.6.1.1.) визначали за S. Reitman, S. Frankel [12]. Суть методу полягає в тому, що таким трансаміназам, як АЛТ і АСТ, притаманна здатність каталізувати реакцію між L-аланіном (L-аспаратом) та 2-оксоглутаратом, в результаті якої вони перетворюються на L-глутамат і сіль піровиноградної кислоти відповідно. Визначення ґрунтується на вимірюванні оптичної щільності гідразонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот у лужному середовищі, при цьому гідразон піровиноградної кислоти має більш високу оптичну щільність. Активність ферментів розраховували за заздалегідь побудованій калібрувальній кривій і виражали у сироватці крові у мікромолях на мілілітр за годину, а у гомогенаті печінки — у мікромолях на 100 мг білка за годину з урахуванням розведення сироватки й гомогенату. Визначення активності ферментів холестази — ГГТ (КФ 2.3.2.2) і ЛФ (КФ 3.1.3.1) проводили за [13]. Суть методу полягає в тому, що ГГТ переносить глутаміновий залишок з L-γ-глутаміл-4-нітроаналіду на дипептидний акцептор, яким є гліцилгліцин, водночас він також є буфером. Вивільнений у процесі реакції 4-нітроанілін визначається і служить міркою активності ГГТ. Активована хлоридом натрію ЛФ розщеплює n-нітрофеніл-фосфат в N-метил-D-глюкаміновому буфері з утворенням n-нітрофенолу і фосфату. Мірою каталітичної активності ферменту є кількість вивільненого n-нітрофенолу, який визначається часом зупинки реакції інгібітором, що блокує активний центр ферменту. Активність ГГТ і ЛФ розраховували за калібрувальним графіком і виражали: ГГТ у сироватці крові — в наномолях на літр за секунду, в гомогенаті печінки — в наномолях на грам за секунду; ЛФ відповідно — у мілімолях на літр і мікромолях на грам з урахуванням розведення сироватки і гомогенату.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою IBM з використанням програм "Statgraf".

Результати дослідження та їх обговорення

Патологічні зміни печінки зумовлені, в основному, ушкодженням (деструкцією) або цитолізом

гепатоцитів паренхіми та порушенням транспорту жовчі (холестазом). Причинами паренхіматозного ураження найчастіше є вірусний або токсичний гепатит. Транспорт жовчі порушується внаслідок позапечінкової обструкції жовчних проток, а також звуження чи ушкодження внутрішньопечінкових жовчних проток. В результаті цього зменшується: вміст фосфоліпідів (ФЛ); активність Na^+ , K^+ -АТФ-ази та інших білків-переносників; проникність мембран; захоплення і виділення компонентів жовчі; клітинні запаси тіолів і сульфатів (глутатіону, таурину та ін.), які мають виражені антиоксидантні властивості та виступають головними причинами детоксикації ендо- й екзогенних ксенобіотиків. Врешті-решт, цей дефіцит призводить до цитолізу гепатоцитів при холестазах різного генезу [14; 15].

Останні дані свідчать про те, що визначаючи активність «печінкових» ферментів, можна своєчасно виявити на ранніх стадіях розвитку та диференціювати захворювання печінки. Найбільш специфічним індикатором цитолізу (некрозу) є активність АЛТ, яка при гострому гепатиті підвищується у сироватці крові у 2–3 рази і більше. Аналогічні за спрямованістю, але менш виражені зміни відбуваються з активністю АСТ [16]. Індикатором холестатичного ураження печінки служить підвищення активності ЛФ, в першу чергу, у сироватці крові, що зумовлено викидом ферменту у кров з основного джерела — клітин, які вистеляють жовчні протоки. Останнім часом все більшу увагу дослідники приділяють визначенню активності ГГТ при захворюваннях печінки та гепатобіліарного тракту, під час яких ГГТ вирізняється значно більшою активністю та специфічністю, ніж ЛФ [17].

Дослідження показали, що галактозамін викликає суттєві зміни активності «печінкових» ферментів. Вже через добу у тварин у сироватці крові реєструвалося значне підвищення активності АЛТ (до 300,0 %) і АСТ (до 234,0 %), що свідчить про гострий розвиток гепатиту і форсований «викид» ферментів із клітин (табл. 1). Підтвердженням викладеного є одночасне зменшення активності ферментів у самій печінці. Так, активність АЛТ зменшилася майже у 5 разів, а АСТ — у 4 рази. Підтверджує холестатичну природу ураження печінки також і підвищення активності ферментів ЛФ і ГГТ. Через добу активність ЛФ у печінці підвищувалась усього до 127,8 % ($P < 0,05$), а у сироватці крові — до 169,5 % ($P < 0,05$). На відміну від цього, активність ГГТ у печінці зростала до 500,0 %, а у сироватці крові — до 260,5 %, тобто ГГТ-тест є більш чутливим і більш специфічним. Відомо, що у сироватці крові людей і тварин вміст ГГТ незначний. Підвищення вмісту, відповідно й активності, пов'язані з її екскрецією із клітин печінки, де активність вказаного ферменту у 200–500 разів більша, ніж у сироватці

Таблиця 1

Активність ферментів цитолізу і холестазу в сироватці крові та печінці шурів
при галактозаміновому гепатиті та довільному відновленні, n=9

Умови експерименту	Стат. показники	АЛТ		АСТ		ГГТ		ЛФ	
		Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, мкмоль/(л·с)	Печінка, мкмоль/(г·с)	Сироватка крові, ммоль/л	Печінка, мкмоль/г
1. Контроль	M±m %	2,49± ±0,31 100,0	165,10± ±7,25 100,0	2,35± ±0,21 100,0	205,50± ±7,25 100,0	60,25± ±4,85 100,0	13,45± ±1,30 100,0	3,15± ±0,15 100,0	8,12± ±0,31 100,0
2. Гепатит (1-ша доба)	M±m % (2-1)	7,47± ±0,42 300,0*	35,50± ±6,45 21,5*	5,51± ±0,15 234,5*	51,16± ±1,75 24,9*	156,95± ±7,95 260,5*	67,25± ±3,85 500,0*	5,34± ±0,21 169,5*	10,38± ±0,27 127,8*
3. Гепатит (2-га доба)	M±m % (3-1)	6,29± ±0,28 252,6*	96,75± ±3,42 58,6*	4,90± ±0,17 208,5*	105,63± ±2,48 51,4*	137,91± ±6,22 228,9*	52,17± ±2,98 387,9*	5,52± ±0,28 175,2*	10,95± ±0,45 134,8*
4. Гепатит (3-тя доба)	M±m % (4-1)	4,69± ±0,25 188,3*	132,60± ±4,48 80,3*	4,08± ±0,19 173,6*	142,82± ±3,25 69,5*	114,17± ±5,10 189,5*	45,79± ±2,57 340,4*	6,12± ±0,32 194,3*	11,81± ±0,62 145,4*
5. Гепатит (5-та доба)	M±m % (5-1)	3,85± ±0,20 154,6*	127,95± ±6,25 77,5*	3,75± ±0,14 159,6*	146,92± ±4,20 71,5*	91,34± ±3,15 151,6*	34,65± ±2,42 257,6*	6,33± ±0,25 200,9*	12,96± ±0,50 159,6*
6. Гепатит (7-ма доба)	M±m % (6-1)	3,38± ±0,17 135,7*	141,00± ±5,15 85,4*	3,35± ±0,18 142,5*	167,69± ±4,73 81,6*	83,02± ±3,21 137,8*	30,88± ±2,59 229,6*	4,96± ±0,19 157,5*	14,03± ±0,66 172,8*
7. Гепатит (10-та доба)	M±m % (7-1)	2,76±0,19 110,8	152,39±3,45 92,3	3,12±0,21 132,8*	169,95±4,50 82,7*	85,97±3,35 ±142,7*	23,64±1,98 ±175,8*	4,49±0,31 ±142,5*	13,13±0,60 161,7*
8. Гепатит (14-та доба)	M±m % (8-1)	2,45± +0,11 86,3	185,73± ±4,20 112,5	2,48± ±0,15 105,5	188,65± ±5,25 91,8	78,26± ±2,75 129,9*	20,54± ±1,75 152,7*	4,16± ±0,27 132,1*	11,54± ±0,49 142,1*

Примітка. У табл. 1-4: * — вірогідність при P<0,05.

Активність ферментів цитолізу і холестази в сироватці крові та печінці щурів при галактозаміновому гепатиті на фоні введення МІГУ-4 у дозі 17,0 мг/кг, n=9

Умови експерименту	Стат. показники	АЛТ		АСТ		ГГТ		ЛФ	
		Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, нмоль/(л·с)	Печінка, нмоль/(г·с)	Сироватка крові, ммоль/л	Печінка, мкмоль/г
1. Контроль	M±m %	2,49±0,31 100,0	165,10±7,25 100,0	2,35±0,21 100,0	205,50±7,25 100,0	60,25±4,85 100,0	13,45±1,30 100,0	3,15±0,15 100,0	8,12±0,31 100,0
2. Гепатит + МІГУ-4 (1-ша доба)	M±m % (2-1)	3,91±0,26 157,0*	157,50±6,12 95,4	3,37±0,32 143,4*	184,33±6,17 89,7	85,98±5,12 142,7*	21,06±1,75 156,6*	4,27±0,23 135,5*	9,73±0,45 119,8
3. Гепатит + МІГУ-4 (2-га доба)	M±m % (3-1)	3,52±0,37 141,4*	161,30±5,95 97,7	2,72±0,27 115,7	196,05±5,70 95,4	69,41±3,85 115,2	15,16±1,20 112,7	4,43±0,29 140,6*	9,38±0,39 115,5
4. Гепатит + МІГУ-4 (3-тя доба)	M±m % (4-1)	2,80±0,19 112,4	190,85±7,34 115,6	2,70±0,25 114,9	190,70±5,45 92,8	66,82±4,27 110,9	15,71±0,95 116,8	4,28±0,30 135,8*	8,98±0,35 110,6
5. Гепатит + МІГУ-4 (5-та доба)	M±m % (5-1)	2,43±0,24 97,6	182,93±5,45 110,8	2,31±0,30 98,3	227,28±7,05 110,6	69,95±4,80 116,1	14,86±0,83 110,5	3,55±0,18 112,7	9,13±0,40 112,4

крові [18]. На підставі цього можна припустити, що при експериментальному гепатиті зміни активності ферментів ЛФ і ГГТ мають однакову спрямованість як у сироватці крові, так і у печінці.

Вивчення активності досліджуваних ферментів у процесах їх довільного відновлення показало таке. Поступово, з часом, активність ферментів відновлювалася. Довільне відновлення активності АЛТ і АСТ у печінці до контрольного рівня відбувалося на 10-ту добу дослідження, а у сироватці крові — на 14-ту добу. Проте активність ГГТ і ЛФ нормалізувалася повільніше. Контрольного рівня у сироватці вона досягала на 15-ту добу, а у печінці — на 17-ту. Таким чином, галактозаміновий гепатит суттєво змінює активність ферментів цитолізу та холестази, а їх активність довільно відновлюється у різні проміжки часу: АЛТ і АСТ — на 10–14-ту добу, ГГТ і ЛФ — на 15–17-ту добу.

Виходячи з попереднього обґрунтування, небезпідставним було вивчення впливу двох нових БАР (МІГУ-4 і МІГУ-5) на активність «печінкових» ферментів при токсичному гепатиті. Дані БАР вводили інтактним тваринам у зазначених дозах протягом 6 днів до затравки тварин. На 7-й день, через 1 год після ін'єкції БАР, яка вивчалася, вводили гепатотоксин вищеописаним методом. Починаючи з 8-го дня і по 14-й продовжували вводити БАР. Паралельно, впродовж цього часу (на 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту та 7-му добу після затравки та на фоні введення БАР), досліджували активність ферментів.

Як свідчать результати вивчення МІГУ-4, його профілактично-лікувальне введення суттєво впливало на розвиток токсичного гепатиту, відповідно і на активність ферментів. Активність АЛТ і АСТ у печінці залишалася незмінною навіть у 1-шу добу після введення токсиканту; у сироватці крові після затравки вона була підвищеною (табл. 2). Активність АСТ нормалізувалася у сироватці крові на 2-гу добу, а АЛТ — на 3-тю. Активність ГГТ і у сироватці крові, і у печінці досягала контрольного рівня на 2-гу добу розвитку гепатиту. При цьому не спостерігалось її катастрофічного підвищення на 1-шу добу, яке ми відмічали при нелікованому

гепатиті (у 4–5 разів). Дещо по іншому МІГУ-4 впливав на активність ЛФ, хоча направленість дії була такою ж, як і для ГГТ. Активність ЛФ у печінці на фоні галактозаміну не змінювалася навіть на 1-шу добу дії токсиканту, проте вона дещо підвищувалася у сироватці крові, але на 5-ту добу досягала контрольних величин. Таким чином, МІГУ-4 суттєво запобігав зміні активності ГГТ і ЛФ при експериментальному гепатиті.

Вивчення фармакотерапевтичної дії другої БАР — МІГУ-5 — показало, що вона теж має виражену гепатопротекторну активність (табл. 3). Причому характер її дії повністю повторював характер дії МІГУ-4. Єдине, чим МІГУ-5 відрізнялася від МІГУ-4, так це дещо подовженим часом відновлення активності ферментів, проте він був не суттєвий і становив 1–2 доби. Аналізуючи одержані дані, можна припустити, що характер і вираженість гепатопротекторної дії МІГУ-4 і МІГУ-5 не залежить або майже не залежить від наявності в молекулі координаційної сполуки НК і НА. Вона, очевидно, значною мірою пов'язана з наявністю в молекулі цих БАР елемента германію, а особливо дифосфонатів, які також виявляють біологічну активність. Проте ці припущення потребують додаткових досліджень.

Проведені порівняльні дослідження з гептралом показали, що останній також має гепатозахисну активність (табл. 4). Гептрал значно менше, ніж МІГУ-4 і МІГУ-5, запобігав зміні активності досліджуваних ферментів. Період відновлення активності ферментів цитолізу і холестази хоча був меншим, порівняно з довільним відновленням, проте суттєво (удвічі) був довшим, ніж при введенні БАР, які вивчалися. На підставі одержаних даних можна зробити такі висновки.

Висновки

1. Галактозаміновий гепатит суттєво змінює активність «печінкових» ферментів цитолізу і холестази — АЛС, АСТ, ГГТ, ЛФ.

2. Вже через добу після введення гепатотоксину активність АЛТ і АСТ у сироватці крові підвищувалася до 300,0 і 234,0 %. Внаслідок розвитку гострого гепатиту та «викиду» ферментів із клітин гепатоцитів у кров у печінці зменшується активність АЛТ у 5 разів та АСТ у 4 рази.

Таблиця 3

Активність ферментів цитолізу і холестази в сироватці крові та печінці щурів при галактозаміновому гепатиті на фоні введення МІГУ-5 у дозі 28,0 мг/кг, n=9

Умови експерименту	Стат. показники	АЛТ		АСТ		ГГТ		ЛФ	
		Сироватка крові, мкмоль/(млг)	Печінка, мкмоль/(100 мгг)	Сироватка крові, мкмоль/(млг)	Печінка, мкмоль/(100 мгг)	Сироватка крові, нмоль/(лгс)	Печінка, нмоль/(гс)	Сироватка крові, нмоль/л	Печінка, мкмоль/г
1. Контроль	M±m %	2,49±0,31 100,0	165,10±7,25 100,0	2,35±0,21 100,0	205,50±7,25 100,0	60,25±4,85 100,0	13,45±1,30 100,0	3,15±0,15 100,0	8,12±0,31 100,0
2. Гепатит + МІГУ-5 (1-ша доба)	M±m % (2–1)	3,48±0,61 139,8*	282,65±7,12 171,2*	3,96±0,19 168,5*	179,81±6,12 87,5	102,30±5,40 169,8*	29,79±1,85 221,5*	5,52±0,38 175,2*	8,09±0,25 99,6
3. Гепатит + МІГУ-5 (2-га доба)	M±m % (3–1)	3,55±0,46 142,6*	197,62±5,15 119,7	3,41±0,23 145,1*	190,70±4,56 92,8	63,62±3,78 105,6	19,99±1,25 148,6*	4,95±0,27 157,1*	8,97±0,18 110,5
4. Гепатит + МІГУ-5 (3-тя доба)	M±m % (4–1)	3,22±0,39 129,3*	181,94±4,98 110,2	2,71±0,18 115,3	196,46±4,85 95,6	69,83±4,15 115,9	15,96±0,84 118,7	4,36±0,31 138,4*	9,39±0,27 115,4
5. Гепатит + МІГУ-5 (5-та доба)	M±m % (5–1)	2,89±0,41 116,1	162,95±5,21 98,7	2,65±0,20 112,8	231,60±7,10 112,7	70,31±3,45 116,7	16,21±1,05 120,5	3,56±0,22 113,0	8,31±0,33 102,4

Активність ферментів цитолізу і холестазу в сироватці крові та печінці щурів при галактозаміновому гепатиті на фоні введення препарату порівняння (гептралу у дозі 10,0 мг/кг, n=9)

Умови експерименту	Стат. показники	АЛТ		АСТ		ГГТ		ЛФ	
		Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, мкмоль/(мл·г)	Печінка, мкмоль/(100 мг·г)	Сироватка крові, нмоль/(л·с)	Печінка, нмоль/(г·с)	Сироватка крові, ммоль/л	Печінка, мкмоль/г
1. Контроль	M±m %	2,49±0,31 100,0	165,10±7,25 100,0	2,35±0,21 100,0	205,50±7,25 100,0	60,25±4,85 100,0	13,45±1,30 100,0	3,15±0,15 100,0	8,12±0,31 100,0
2. Гепатит + гептрал (1-ша доба)	M±m % (2-1)	6,68±0,57 268,3*	135,55±5,12 82,1	4,92±0,32 209,4*	87,54±2,11 42,6*	140,02±5,10 232,4*	52,95±3,12 393,7*	4,58±0,27 145,4*	13,76±0,54 169,5*
3. Гепатит + гептрал (2-га доба)	M±m % (3-1)	4,75±0,39 190,8*	137,86±4,65 83,5	3,66±0,27 155,7*	122,68±3,45 59,7*	114,17±4,15 189,5*	28,35±1,80 210,8*	4,75±0,20 150,8*	14,00±0,44 172,4*
4. Гепатит + гептрал (3-тя доба)	M±m % (4-1)	3,68±0,27 147,8*	151,23±3,75 91,6	3,16±0,35 134,5*	157,21±3,70 76,5*	91,34±2,85 151,6*	21,47±1,25 159,6*	4,10±0,19 130,2*	12,41±0,38 152,8*
5. Гепатит + гептрал (5-та доба)	M±m % (5-1)	2,97±0,25 119,3	149,41±4,20 90,5	2,74±0,22 116,6	182,07±4,15 88,6	70,91±1,96 117,7	16,21±1,92 120,5	3,45±0,16 109,5	11,48±0,40 141,4*
6. Гепатит + гептрал	M±m % (6-1)	2,81±0,32 112,8	177,98±3,35 107,8	2,61±0,30 111,1	225,02±3,85 109,5	69,71±2,10 115,6	15,84±1,45 117,8	3,68±0,29 116,8	9,73±0,29 119,8

3. Підтвердженням холеста-тичної природи ураження печінки є також зростання активності ГГТ і ЛФ. Причому ці зміни мають однакову спрямованість як у сироватці крові, так і у печінці. Разом із цим, активність ГГТ у печінці зростала до 500,0 %, а у сироватці — до 260,5 %, активність ЛФ у печінці підвищувалась усього до 127,8 %, а у сироватці — до 169,5 %. Таким чином, ГГТ-тест при токсичному гепатиті є більш чутливим і більш специфічним.

4. Вивчення активності досліджуваних ферментів при їх довільному відновленні показало, що активність АЛТ і АСТ у сироватці крові та печінці відновлюється до вихідних величин на 10–14-ту добу, а ГГТ і ЛФ — на 15–17-ту добу спостереження.

5. Профілактично-лікувальне введення досліджуваної сполуки МІГУ-4 (похідного НК) суттєво запобігало змінам активності ферментів цитолізу і холестазу.

6. Активність АЛТ і АСТ у печінці при галактозаміновому гепатиті на фоні застосування МІГУ-4 залишалася незмінною навіть на першу добу після введення токсиканту. У сироватці крові активність АСТ нормалізувалась на другу добу, а АЛТ — на третю.

7. Активність ГГТ і у сироватці крові, і у печінці на фоні введення МІГУ-4 нормалізувалась на другу добу розвитку гепатиту. При цьому не спостерігалось її катастрофічного підвищення на першу добу, яке ми відмічали при нелікованому гепатиті (у 4–5 разів).

8. Введення МІГУ-4 запобігало змінам активності ЛФ у печінці навіть на першу добу розвитку гепатиту. У сироватці крові вона дещо була підвищеною (у 1,4 разу), проте на 5-ту добу досягала контрольних величин.

9. МІГУ-5 — похідне нікотинаміді — також показало свою виразну гепатозахисну властивість. Характер і виразність

його дії майже повністю повторювала активність МІГУ-4. Ці дані свідчать, що у гепатопротекторному впливі МІГУ-4 і МІГУ-5 НК і НА не відіграють вирішальної ролі.

10. Порівняльне дослідження активності ферментів, що вивчаються, при введенні гептралу показало, що він має значно меншу гепатозахисну активність, ніж МІГУ-4 і МІГУ-5.

11. Проведені дослідження підтвердили, що основний патогенетичний механізм гепатозахисної дії запропонованих БАР — це запобігання або суттєве зменшення цитолізу гепатоцитів та холестаза, що є основною детермінуючою причиною хронізації процесу та фіброзоутворення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Годован В. В., Кресюн Н. В. Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфофункціональних порушень клітинних мембран // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 3. — С. 11-15.
2. Годован В. В., Кресюн В. Й. Гепатозахисні властивості нових біологічно активних речовин — МІГУ-4 та МІГУ-5 // Інтегр. антропологія. — 2006. — № 2. — С. 52-57.
3. Остапчук Н. А. Диагностика и профилактика лекарственных поражений печени: Метод. рекомендации. — Одесса, 1989. — 26 с.
4. Блюгер А. Ф., Майоре А. Я. Исследование основных патогенетических линий поражения клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов // Успехи патологии / Под ред. А. Ф. Блюгера. — Рига: РМИ, 1982. — Вып. X. — С. 12-34.
5. Efficacy and safety of controlled-release niacin in dyslipoproteinemic veterans / D. R. Gray, T. Morgan, S. D. Chretien, M. L. Kashyap // Ann. Int. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 252-258.
6. Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol < 100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease / B. G. Brown, J. Bardsley, D. Poulin et al. // The American Journal of Cardiology. — 1997. — Vol. 80. — P. 111-115.
7. Clinical application of bisphosphonate's pharmacokinetic principles / E. J. Roldan, O. Quattrocchi, G. L. Araujo, E. Piccinini // Medicina (B Aires). — 1997. — Vol. 57, Suppl 1. — P. 76-82.
8. Hongo R. Clinical usage of the new hepatoprotector Securion: Review. — Masao Ohrishi Medical Information department, 1998. — 32 p.
9. Ивашкина В. Т. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2004. — 71 с.
10. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2002. — № 1. — С. 84-88.
11. Кресюн В. В. Основні механізми мембранотропної дії гептралу // Праці X ювіл. міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини». — Одеса: ОДМУ, 2004. — С. 223-224.
12. Reitman S., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases // Am. J. Clin. Path. — 1957. — Vol. 28, N 1. — P. 56-59.
13. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 363 с.
14. Yousef I. M., Mighault D., Tuchweber B. Effect of complete sulfation of bile acids on bile formation: Role of conjugation and number of sulfate groups // Hepatology. — 1992. — Vol. 15. — P. 438-445.
15. Lieber C. S. Alcohol and the liver: 1994 Update // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 1085-1105.
16. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. — М.: Бином, 1999. — 662 с.
17. Курбатова Е. А. Активность гамма-глутамилтрансферазы как индикатор заболеваний печени и гепатобилиарного тракта // Новости «Вектор-Бест». — 2006. — № 2 (40). — С. 1-4.
18. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: Пер. с англ. / Под ред. Т. Тица. — М.: Лабинформ, 1997. — 942 с.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

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

Передплатні індекси:

— для підприємств
та організацій — 08210;

— для індивідуальних
передплатників — 08207

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

UDC 613.4/5:614

F. C. Sanders, General Manager Director of ZVH Zaandam

HOUSING POLICY AND COMMUNITY: A DUTCH PERSPECTIVE

Netherlands

УДК 613.4/5:614

Ф. К. Сандерс

ЖИТЛОВА ПОЛІТИКА І СУСПІЛЬСТВО: ГОЛЛАНДСЬКА ПЕРСПЕКТИВА

Нідерланди

Загальновідомо, що житлові умови мають величезний вплив на здоров'я мешканців. Незадовільні житлові умови постійно пов'язані зі смертністю та захворюваністю, зокрема з підвищенням виникнення інфекційних і хронічних захворювань, затримкою розвитку у дітей та виникненням психічних розладів (Krieger, Higgins, 2002). Важливість житлових умов для фізичного та психологічного благополуччя підтверджується тим, що добрі житлові умови включено до прав людини, і це право захищено багатьма міжнародними законами, зокрема Універсальною декларацією прав людини (Thiele, 2002). У Нідерландах право на задовільні житлові умови вважається фундаментальним правом і захищено конституцією.

Тимчасом як вплив житлових умов на стан здоров'я вже доведено, потенційний негативний ефект навіть нормальних житлових умов, але таких, що не відповідають потребам мешканців, вивчено недостатньо. Ця прогалина у наших знаннях призвела до створення кварталів і мікрорайонів, забудованих спорудами, які відповідають вимогам щодо задовільних житлових умов, але позбавлені оригінальності, є одноманітними. Метою статті є визнання важливості не лише задовільних житлових умов, але й таких, які відповідають вимогам мешканців. Хоча стаття присвячена голландським умовам, автор вважає, що можна зробити висновки також щодо української житлової політики.

Ключові слова: здоров'я, суспільство, житло, Нідерланди.

UDC 613.4/5:614

F. C. Sanders

HOUSING POLICY AND COMMUNITY: A DUTCH PERSPECTIVE

Netherlands

It is widely acknowledged that housing conditions have an enormous influence on the health of residents. Poor housing is consistently associated with high rates of mortality and morbidity, specifically with an increase in infectious and chronic diseases, stunted development in children and poor mental health (Krieger and Higgins, 2002). The importance of housing in assuring both physical and mental well-being is further underlined by the fact that adequate housing is considered a human right and as such is protected by numerous international laws including the Universal Declaration of Human Rights (Thiele, 2002). In the Netherlands, the right to adequate housing is considered a fundamental right and as such is protected by the Dutch Constitution. While the bearing of housing conditions on health is attested, the potential negative impact of housing, though adequate, but nevertheless not meeting the needs of residents, is poorly understood. This gap in our knowledge has resulted in districts and neighborhoods filled with houses that are adequate but also unimaginative, monotonous or both. The recognition of the importance, not only of sufficient housing but that one corresponding with the needs of the residents lies at the heart of this article. Whilst the focus of the article is on the Dutch context, the author believes that lessons can be drawn for Ukrainian housing policy all the same.

Key words: health, society, housing, Netherlands.

1. Latent discontent

In the Netherlands the housing stock has increased dramatically since the 1970s. Generally speaking these houses are well built and are situated in well kept surroundings. Increased mobility has given people greater freedom in choosing where they want to reside. Despite all of this, a latent discontent with regard to the variety and quality of the available housing is undeniable. The housing domain is tech-

nocratic by nature, focusing on problem solution rather than problem analysis, whilst the general public dissatisfaction is expressed on the level of society, manifesting itself in politicians demanding more houses be built and residents openly criticizing new housing developments. Affordable owneroccupied housing remains vacant on the property market for long periods of time, while the waiting period for rental houses gets longer by the hour.

Housing associations are increasingly involved in the maintenance of public spaces and the living environment of neighborhoods. Various new housing projects setup by housing associations aim at building both high quality and out of the ordinary housing. Unfortunately, public participation in creating high quality living environments is still limited thus increasing the risk that, regardless of the good intentions of those involved, future housing will not live up to public expectations. What is desperately needed is a better balance between, on the one hand governmental and commercial initiatives, and on the other hand, an appreciation by the public for these initiatives.

2. Challenges and questions in housing

The Netherlands is essentially a welfare state, a fact that has shaped both the social relations in society and the built environment. Dating back to 1901, Dutch housing policy has ensured that there is an ample supply of high-quality housing. Three factors have been particularly important in this regard. First of all, the constant growth of the number of social rental properties, particularly in the twentieth century. Secondly, the large number of owner-occupied houses that have become available to middle income families due to the introduction of temporary governmental financial assistance. And thirdly, the introduction of housing subsidies for rental housing.

Due to the greater geographic range at their disposal, the age old question 'where to live' is increasingly being influenced by personal housing preferences. More and more, individuals can afford to seek out housing and living environments that suit their own particular needs, desires and lifestyles. Unfortunately, the appreciation by the general public of the available housing is low, partly because of the unvaried nature of the houses being built in major building locations and the capacity of the supply side of the housing market to respond, in cooperation with the public, to these changing demands seems constrained. The current housing stock in the Netherlands is estimated at 6.5 million properties. The annual net growth in housing (new housing minus demolished houses) is 50.000 properties, a net increase of 1% of the total housing capacity. These figures show that, even if all new housing developments complied with consumer demands, the overall improvement in the total housing stock would still be marginal. Clearly, if we are to take the task of developing qualitatively good housing seriously, we need to look elsewhere, for instance at the quality of the current housing stock.

Housing statistics show a tremendous increase in the number of relocations in the Netherlands during the past couple of decades. When residents became dissatisfied with their current housing situation, they remedied this by moving away instead of consulting with the contractor, the landlord or the municipality. As a result, the responsibility for the neighborhood

environment fell squarely on the shoulders of the official authority. This situation has changed dramatically during the past five years or so. In the year 2005 9.5% of the total population of the Netherlands (approx. 1.550.000 persons) relocated, compared to 11.5% (approx. 1.850.000 persons) in 1995 (Ekamper and Van Huis, 2002). If we take into consideration the declining number of new homes being built, then it is foreseeable that the number of relocations will continue to drop.

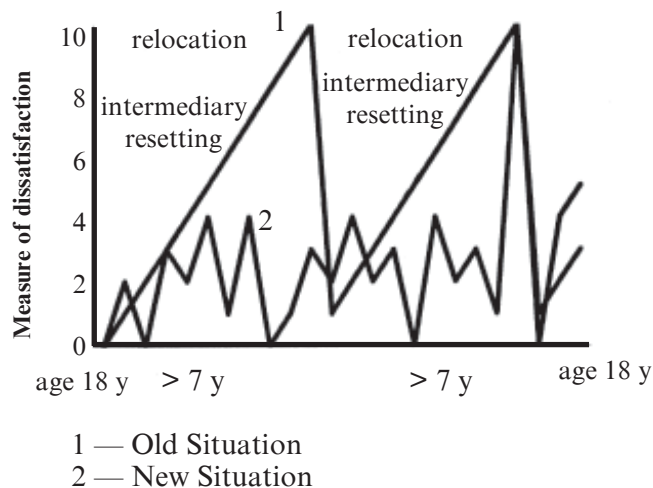


Fig. 1. "Resetting" in current and future housing scenarios

The challenge facing us is to build qualitatively outstanding houses that also allow residents to realign, i.e. *reset*, the living space available to them with their changing life styles and housing demands. The likelihood of climbing up the housing ladder via a succession of relocations is becoming increasingly unlikely and tenants will increasingly have to find other opportunities to *reset* their current home.

3. Attachment, housing assertiveness and community

More often than not, a positive bond with a home also results in a positive bond with the neighborhood. A bond with the neighborhood also develops if residents are only concerned with the property itself, although the bond consists in that case primarily of blocking out unwanted outside influences.

Van der Land (2004) has identified four bonding types that residents typically have with their living environment:

a) Bonding due to close *proximity* and *history* with a location. In this type of bonding familyroots in a particular location is of importance.

b) Bonding through *consumption*. This type of bonding occurs in the presence of shops, theatres etc. and is typical of post-industrial societies.

c) Bonding through *participation*, through involvement with the city or town. This type of bonding is often seen during the early stages of industrialization.

d) Bonding as a result of being part of a *community*. In this type of bonding, which is essentially passive, we see a strong desire for safety and wellbeing.

Watzlawick, Beavin and Jackson (2000) assert that human beings cannot help but *communicate*. A variation on this would be that human beings cannot help but *socialize*. Human beings function in various social groups that are in turn arranged in a social network (Weick, 1979). These social groups are loose or fixed in nature, depending on the stance of the individuals forming the group and strong social bonds demand an active attitude from its members. In the housing context, we might ask ourselves whether individuals are always aware of *their* position and that of others in their living environment and neighborhood. Are individuals sufficiently aware of their own demands with regard to housing, and what is the capacity of individuals to formulate their housing aspirations? In short, what do we know when it comes to the housing assertiveness of the public at large, with housing assertiveness defined as *the potential of individuals and groups to be aware of their own intrinsic housing needs and to work towards realizing those needs*. Housing assertiveness, furthermore, assumes that *individuals and groups have a high degree of freedom, both with regard to their housing needs and in the practical opportunities available to them to fulfill those needs*.

Sometimes it seems as if the majority of housing associations are unaware of the dramatic transformation that is taking place in their housing stock. It is predicted that the number of rental properties will decline from 45 % now to 30 % in 2025. This transformation can be attributed to three sources, that is to say (i) the low numbers of rental properties that are currently being built, (ii) the large number of rental properties that are being sold in order to finance new property developments, and (iii) overdue maintenance of the remaining housing stock. These developments represent a unique opportunity to improve not only the quality of housing but also to stimulate citizen participation in new property developments but also with large scale investments in the current housing stock. Housing associations should seize this opportunity to address difficult questions dealing with issues such as social cohesion, neighborhood bonding and housing assertiveness. Only then can they maintain their current position in the housing domain.

4. Searching consumers, searching producers

In *Atlas van de Nederlandse steden* [Atlas of the Dutch cities] (NRC Handelsblad, 1999) more than two thousand neighborhoods are compared. One of the most eye-catching results of this comparison is the considerable differences between the neighborhoods in the number of relocations. In the thirtythree largest municipalities there are a hundred neighborhoods where a quarter of the households move each year. In the media, a high number of

relocations is viewed with suspicion which is surprising when one considers that similar figures are not out of the ordinary in neighborhoods with large student populations.

A great deal has been written on the topic of so-called *fragile housing environments* meaning environments where a significant proportion of the houses are of poor quality. In the *Woonverkenningen MMXXX* [Housing exploration, housing in 2030] (VROM, 1997) these environments are specifically discussed. There are in total 6.200.000 million homes in the Netherlands of which 750.000 fall into this category. In Hoogvliet, a neighborhood in the city of Rotterdam with approximately 18.000 houses, a large reconstruction project which started in 1999 will see the demolition of five thousand homes and the rebuilding of 5.750 houses by 2015. Low rent apartment buildings will be replaced by more expensive apartments and family homes. Policymakers are optimistic that the introduction of the concept of *lifestyles* will act as an incentive to increase the quality of housing in the renovated neighborhood which will in turn attract new residents. The *lifestyles* used in this regard include categories such as '*private residential area*', '*housing plaza*', '*individuality*' and '*at home in the city*'. It still remains to be seen whether this and similar investments (in the case of Hoogvliet approximately 1.5 billion euros will be invested for a population of 35.000 people) increase the livability and quality of life in the neighborhood. Smeets (2006) argues that in the course of life, individuals go through various life styles and frequently switch from one living environment to another. We live in a culture where individuals have to multitask their life. Smeets is then also suspicious of the current type surrounding the lifestyles concept and questions the usefulness of the concept, speculating that the concept might have been invented by professionals in order to come to terms with the resident as consumer.

In 1993 new legislation, the so-called *Bruteringswet*, came into force which effectively uncoupled housing associations from the central government. The new legislation also effectuated a change in the way all parties regard the housing stock; investments in and the management of housing stock became intertwined. In the Housing Memorandum *Mensen, Wensen, Wonen* [What People Want, Where People Live; Housing Policy 2000–2010] (VROM, 2000) the focus of the Dutch government shifted from new housing developments to inner-city reconstruction efforts. The demolition and rebuilding of rental housing and the sale of rental properties by housing associations had to make an end to the surplus of rental properties and the shortage of owner-occupied properties. Figures from the Centraal Fonds Volkshuisvesting [Central Fund Public Housing] show that roughly a quarter of the housing stock in the Amsterdam area will not meet the housing requirements of residents in the

foreseeable future. In the past, housing associations responded to pressure from the central government by concentrating on housing quantity instead of quality. It was not until the end of the 1990s that the socio-cultural dimensions of housing started to receive the attention it deserves.

A good example of this change in policy is the publication of the book *Trots van de plek* [The Pride of the Place] (TRS Ontwikkelingsgroep, 2001) in which number of experts in the field of housing discuss their views on the correlation between feelings of pride that people harbor for their living space and the physical qualities of the housing in a neighborhood. The book represents a major paradigm shift in our thinking; not only with regard to the way ethnically mixed neighbourhoods are viewed but also neighbourhoods containing a kaleidoscope of housing types and the grouping together of like-minded individuals. In his contribution to *Trots van de Plek* Van Engeldorp Gastelaars proclaims that the interest in related lifestyles has increased considerably at the expense of the territorial commitments of individuals. In the same book, Noordanus argues that the emphasis should be on binding households to neighborhoods and on maintaining these networks by building houses that the current residents make a positive choice for. As a final point, Kleijnen argues that by cultivating the uniqueness of a location and by facilitating involvement, feelings of pride can be discovered or created.

In *Bouwen in de Wederopbouw Stad* [Building in the reconstruction city] (Hebly and Boekraad, 2004) a number of concepts applicable to future cities are discussed, including the concepts *compact city*, the *metropolitan city* and the *closed city*. The message of the authors is that we need to find a new balance between the private, the collective and the public domain in order to create lasting mixed residential areas. The main problem with the use of space in contemporary cities is that while it belonged to everyone before, it belongs to no one now. The authors' campaign for the inclusion of more historical and landscape elements in city planning. In another recent publication, a case is made for the *landscape city* in which concepts such as *traffic* and *transportation*, *multitasking*, *open space* and *recreation* play a central role (Bouwfonds MAB Ontwikkeling, 2005). In short, there is no shortage of publications dealing with the search for the planned city but the more fundamental question as to the extent to which cities are plannable, remains unanswered.

5. Liberalisation of the housing market

Between the city of Den Bosch and the river Maas, landscape architect Paul van Beek is creating a new housing project featuring nine castles. Architect Sjoerd Soeters is designing something similar for the city of Heerenveen. 'Seniorenstad' [Senior citizens city] is another unusual project

initiated by a number of consulting agencies, project developers and Stichting Experimenten Volkshuisvesting [Foundation for Experimental Public Housing] to investigate the possibility of creating a town exclusively for senior citizens. The town is intended for healthy and socially active senior citizens that enjoy socializing and value their individuality but also want to function in a group. 'Seniorenstad' is a good example of the growing number of initiatives in which the personal preferences of the inhabitants are taken seriously. More and more, the intentional city of city planners has to compete with residential areas that have incorporated the personal preferences of the inhabitants.

In the Housing Memorandum *Nota Ruimtelijke Ordening Extra* [Fourth Memorandum on Spatial Planning – Plus] the Ministry of Housing, Social Planning and the Environment recommends more building lots be made available for private persons to build their own homes (VROM, 1999). In 1996, city planner Adriaan Geuze gave home buyers in the new housing development *Borneo-island* in the eastern harbor district in Amsterdam the opportunity to participate in the design of their own home. Around the same time, the Dutch architect Carel Weeber introduced the idea of 'Wilde Wonen' [Wild Living] which specifically propagates the design of homes by private persons. Now, years later, a number of housing developments in which the wishes of both home owners and tenants were taken into consideration have been completed. One example that stands out in this regard is the Roombeek district in Enschede which was devastated by a fireworks disaster six years ago. During the entire rebuilding process, it was the explicit objective of all parties to entice the original residents to return to the district. This was achieved by setting up an open design process whereby the residents worked together with the architect Pi de Bruijn in designing the 65 hectares spanning neighborhood including 1,500 houses. The project was unique because of the large number of houses involved and the limited previous experience with resident participation in the design process. Since then, similar initiatives have been undertaken in other cities. In the Nieuw Leyden district in Leiden, for example, both home owners and tenants are encouraged to participate in the design of the 800 new houses. Another smaller housing development is De Laat Vathorst in Amersfoort where individual home buyers are given the opportunity to design their own homes. And then there is IJburg, a large housing development project to the east of Amsterdam, where buyers can assist in the design of their homes through the internet. Buyers can virtually add and remove doors, housing levels and terraces and with the press of a button see the impact these alterations will have on the house price.

In the Housing Memorandum *Mensen, Wensen, Wonen*. *Wonen in de 21e eeuw* [What People Want,

Where People Live; Housing Policy 2000–2010 (VROM, 2000) the Dutch government estimates that 30% of all new houses will be built by private persons. Currently, approximately 50.000 new homes are built per annum which would imply that each year 15.000 houses will be built by private persons. At present, this estimate is not met. We should, however, not underestimate the amount of influence the government has when it comes to promoting new trends in housing. The last couple of years has seen a striking increase in the number of building locations for private persons and more and more property developers are bending over backwards to accommodate the modern housing consumer. The examples and trends just mentioned apply primarily to new housing estates in the upper market sector; how the liberalisation of inner city housing will play out for low income families is, on the other hand, still uncertain.

Nationwide a tremendous amount of research is done to get a better fit between the supply and demand sides of the housing market. The *Woning-behoefte Onderzoek [Housing Needs Study]* (VROM, 2003) is a good example of the type of research that is done in this regard. It tells us, amongst other things, that there is a desperate need for more housing projects that combine housing with long term care. It does not, however, tell us a great deal about what consumers themselves want when it comes to housing, nor does it tell us how much money consumers are willing to spend in order to get the type of housing they desire.

RIGO, a Dutch consultancy agency has done research on neighborhood profiles in the municipality of Rotterdam. For the research, residents were asked to describe how they thought their neighborhoods should look like, using such parameters as *prosperity, scope to develop, level of education and attachment to the location*. A question that immediately comes to mind is 'for whom is this type of research done, for the municipality concerned about the observed discrepancies or for the housing associations and welfare organizations?' RIGO has also studied initiatives that combine housing and care. The number of rooms available in nursing homes is declining whilst the demand for care in the local area as a result of the aging Dutch population is greater than ever. As a result, local governments are increasingly working together with care providers and housing associations to ensure that elderly residents can stay longer in their own homes and living environment. At the moment, the home based care that this segment of the Dutch population depends on is paid for primarily by health insurance companies and the government. It is anyone's guess how much individuals would be willing to pay for these and related services, especially those with a low income.

In the year 2003 the Dutch Ministry of Housing, Social Planning and Environment started with the

so-called '56 districts' approach after analysis showed that in fifty-six districts the local environment had deteriorated to such an extent that government interference and extra federal subsidies were called for. According to the Ministry, "*cities are constantly changing; residential areas and public space degenerate and recover. Changing housing needs and increased mobility necessitates intervention by local government and sometimes financial assistance is needed in order to step up city renewal efforts*". What we should ask ourselves is how, with this much government interference, can residents ever evolve into critical and independent consumers?

6. The modern housing consumer and housing assertiveness

In *Stedelijke transformatie [Rural transformation]* (Noordanus, 1999) a former city counselor in The Hague describes how logical it is, in his opinion, that residents behave as consumers when it comes to housing. He argues that the marketing of houses and housing areas will become a new instrument in public housing policy which also entails a greater emphasis on the quality of city planning and a keener awareness of the housing preferences of (groups of) housing consumers. It is unclear if this appeal for increased consumer activism is a manifestation of impotence on the side of housing professionals and how realistic these expectations really are. Another pertinent question concerns the role of marketing, or better said the various types of marketing in activating consumer behavior.

White and Guest (2003) argue that, contrary to popular belief, urbanization can in many instances be a driving force for social behavior. Urbanization encourages the segmentation of social ties by discouraging density or interconnectedness. Urban neighborhoods, whether they consist largely of immigrant populations, low income households or a heterogeneous group of persons, regularly have surprisingly positive social dynamics. The social fabric of these neighborhoods is more often than not strengthened by the large scale maintenance plans of housing associations when tenants commonly organize themselves in tenant organizations. The initial contact between these tenant organizations and housing associations is often antagonistic but usually ends in constructive cooperation. Housing associations should use this phenomenon to their advantage in neighborhood renovation projects. Instead of presenting tenants with well thought-out reconstruction plans which usually elicits nothing more than a complacent response from residents, housing associations could take a more confrontational approach. This way, housing associations can be assured of fervent tenant participation and by and large productive deliberations between tenants and housing association. *Emotions and commotion* are often viewed as the undesirable but inevitable by-products of neighborhood renovation projects, while in fact they should be regarded as a source of free opinions and advice, if only the professionals

involved in such projects would take notice. The intensive contacts and communication established during renovation projects is seldom maintained once a project is completed. This is regrettable because constructive and open communication between housing producers and consumers is essential if the housing demands of a continuously changing tenant population are to be met.

Van Zoest (2006) confirms the view that discontent with current housing conditions can lead to a greater awareness of one's housing needs. Van Zoest observes that a qualitative housing shortage can be caused by increased prosperity, which in turn leads people to question the livability of cities and experience a general lack of meaning in life. Van Zoest distinguishes between two types of bonding residents commonly experience with their living space: *place attachment* in which case the bond is created by habituation and *place-identity* which entails a cultural sense of belonging. If these bonds are threatened, residents go into action but that does not mean that the residents are also assertive when it comes to housing.

Housing assertiveness can also take on less attractive forms when consumers become overly focused on their own wellbeing and express antisocial housing behavior as is discussed by Steyaert (2006). Housing associations and welfare organizations play an important role when it comes to countering this type of behavior. Specific measures that can be undertaken in this regard include the installation of living rules that residents must abide by, setting up neighborhood mediation schemes to deal with conflicts between neighbors and the introduction of a reward system for good behavior. In order to manage the problem of antisocial housing behavior, Steyaert makes an appeal to the classic concept of citizenship whereby citizens are held responsible for the upkeep of their living environment whereby an exaggerated supplier-client between citizens and the government is avoided.

7. Man as an individual in several social groups

In *Dynamiek in Leefvormen* [*Dynamics in ways of life*] Weeda (1983) describes the process whereby the living and housing units of people becomes increasingly smaller until the majority of adults live alone and have little to no contact with the outside world, a process called atomisation. For many, the trend of increasing atomisation is very disturbing but it is by no means inevitable and housing associations have an important task in preventing it from occurring. Atomisation should, however, not be confused with individualisation simply because growing individualisation does not per se mean living alone. Oftentimes, greater self awareness leads to individuals having a broader range of meaningful relationships. According to Weeda, the importance placed by society on the nuclear family has reduced the number of interpersonal relationships types. Partly because of the dominance of the nuclear family, various communities (elderly, disabled, and women) within society have had to struggle for the right to lead autonomous lives.

Weeda (1982) identifies seven idealized images of ways of life in society, all of which consist of combinations of, on the one hand individualisation, and on the other the need for safety and social structure. The first idealized image is that of the married couple in the nuclear family and the last image is that of the androgynous individual living in a network of friendships. These seven idealized images correspond to the radical changes Western societies have gone through during the past three centuries. When individuals loosen themselves from their family ties, i.e. when they strive for individuality, they gain freedom of choice in society. Modern man functions in numerous social networks simultaneously and the increasing pluralism in housing culture is irreversible. This freedom of choice does not exclude family life but broadens the spectrum of choice. More and more, our conception of man will be that of the constantly switching individual operating in different social networks depending on his or her particular needs and phase of life. What is worrisome is that both the current housing stock and planned new housing developments act as obstacles for this important societal transformation. One of the most difficult challenges facing society is finding the right balance between, on the one hand, resisting the atomisation of society and on the other hand, leaving enough room for individualisation and the growing desire for privacy. At the moment, housing caters primarily to the needs of the nuclear family when it should instead reflect the diversity within an individual life and in society.

During his life, the American sociologist David Riesman studied the way in which population growth influences our conduct towards each other (Riesman, 1950). He described the transformation of a *tradition-directed culture* to an *other-directed culture* by way of an *inner-directed culture*. During this transformation, individuals develop an acute awareness of the activities and needs of others. Riesman observed a process whereby individualization leads to the desire for new and diverse social units.

All of the scholars referred to in this section paint a picture of society in which individualisation does not necessarily lead to isolation but rather to the creation of new forms of coexistence. Increasingly individuals are functioning concurrently in numerous social groups that can vary from *group housing* and *campus life* to more porous social groups such as *online game communities* or a group of early-morning *commuters on the subway*. There is no hierarchy between these communities, individuals simply switch from one community to the other just as our preferences for one community over another changes over the years. Communities can take on many forms; they can be sparsely-knit and spatially dispersed or loosely-coupled and even virtual (Weick, 1976) but in general, the trend is from "*little boxes to loosely-bound network*" (Wellman, 1998).

8. Planned living in an unplannable society

The book *Bouwen in de wederopbouwstad* [*Building in the reconstruction city*] (Hebly and Boekraad,

2004) ends with a reassuring conclusion: in the reconstructed city we find many architectural concepts that have stood the test of time and with which we can still create practical, modern and imaginative buildings. This verdict seems to imply that the built environment has not changed much over the years. At the same time the authors also insist that in reconstructed neighborhoods the architecture should be less prominently visible, it should take a step back and create space. This demand for space immediately raises questions concerning the scope and nature of the space in question. If we want to create space for new ways of living and for demographic developments, then we also need to create space in the current housing legislation and room for creative individuals.

In order to create space, it has to be available to start with which brings us to the question: how changeable is society really? And even if we are able to predict the dynamics of the housing market that does not automatically mean that we can respond adequately as well. If we are to believe the nineteenth century writer Ralph Waldo Emerson we have a challenge on our hands (Eiseley, 1979). No matter how ambitious our plans for the future are, we still live in the present and the future is hard to predict just as our wishes of the future. Long before Ralph Waldo Emerson, church father Augustine (354-430) spoke similar words of wisdom when he said that we can distinguish between three stages in time: the past time, the present time and the future time. What is present of the past time is the memory, what is present of the present time is the witnessed and what is present of the future is simply the expectation.

The Council for Spatial, Environmental and Nature Research advises the Dutch government on what types of research should be performed in the fields of spatial planning, environment, nature and landscape management. In a recent publication titled *Gekrulde ruimte: gesprekken over beleven in ruimtelijke inrichting* [Curled space: conversations about the experience of spatial organization] the council discuss the way in which individuals experience space and ways in which individual space can be accommodated in design and planning processes (In't Veld et al., 2005). The overall aim of the publication is to improve the dialogue between those giving assignments and those carrying them out but it also demonstrates once more how difficult it is to bridge the gap between producers and consumers in the housing domain.

In *Megatrends Nederland* [Megatrends in the Netherlands] the demographic developments and the trends that will accompany these developments in the Netherlands in the near future are discussed (Bakas, 2005). The most significant developments predicted are a shift to *high expectations* and *quality demands*, a move from *individualism* to *collectivism* and from *subculture* to "*sub clubs*". Future generations will be more acutely aware of the limits of the

idea of a planned society, the credence of the pragmatic individual will be strengthened and a return to clear cut and well defined consumer categories is highly unlikely. For marketers the 'new collectivists' are still a mystery, making the planned society from a consumer marketing perspective an unattainable utopia.

The switching consumer described here seems at first both positive and active but it also has a less pleasant side namely that of the acquiescent consumer with no knowledge of or control over the supply side of the housing market. Everyday consumers are bombarded by an array of consumer goods yet in the housing domain choice is still limited and suppliers are inexperienced in anticipating the demands of the modern housing consumer. Still we have to ask ourselves whether the situation is really as dire as it seems; are we not perhaps on the brink of a major breakthrough in the housing domain?

9. Living places, communities and segregation

Jan van Hooff, Professor Emeritus of behavioral biology describes the ideal living environment as a place where you feel at home and which reflects your identity, in short "*cherished places*" (Betsky and Van Hooff, 2004). Such a poetic approach to the concept of living places is a delight and it also captures perfectly what a community should be.

Schram defines a community as a small scale spatial component which is both self-reliant and isolated with regard to culture and traditions; a definition grounded on extensive research on city planning in Central America (Schram, 2006). Although one might question the extent to which these traditional communities are relevant for post-modern urbanized environments, she also describes new forms of community such as communes, internet communities, academic networks and interest groups. In her work she uses the distinction introduced by Wellman between *community lost*, *community saved* and *community liberated*. The *saved community* is well represented in traditional city planning with its emphasis on restoring the community, whilst the *lost community* refers to the view that thinking in terms of community is outdated. Schram is primarily interested in the *liberated community* according to which the city gives rise to various spontaneous initiatives, not all of which are bound to a specific location. Schram uses the spontaneously arrived at communes of San Jose as an example in the regard. The existence of these communes demonstrates that the unplannable city can be a driving force for original and unplanned communities and that there where the built city stands in the way of new developments, flaws in city planning give rise to new initiatives.

The contrast between the communes of San Jose and Dutch initiatives such as Haverleij in Den Bosch where developers are trying to recreate the perfect community by building modern day castles could

not be greater. It is then also doubtful whether these initiatives will achieve their objective which is the construction of a community that meets the demands of the residents. Smeets (2006) defines *life phase durable housing environments* as environments that have certain physical, functional, social, cultural and institutional qualities whereby residents have during their entire life span not only ample choice but also various combinations of activities and transitions from one activity to another is possible. Such housing environments might approximate the elusive concept of community we have been searching for. One thing is sure, new housing developments such as Haverleij with their bias towards monoculture and specific life phases do not meet the requirements for *life phase durable housing environments*. This monoculture also does not go well with the image of switching consumers, each with his or her own array of housing needs.

Based on what we have seen so far, we can now define the *ideal community* as a) a place which instills pride in its residents,

b) a place where residents want to reside for a substantial period of time because it meets their personal demands and wishes,

c) a place where residents do not have to be concerned about the maintenance or the quality of the housing environment,

d) a dynamic place that is full of surprises and allows the residents to fulfill new needs,

e) a place that is relatively small in size so that the residents have the opportunity to meet and get to know each other.

Examples of places that fulfill these conditions are old neighborhoods with historical artifacts, housing blocks with central facilities, neighborhoods consisting of likeminded residents with plenty of neighborly interaction and combined housing-care zones with a wide selection of facilities and services. Communities can sprout in both new and existing residential areas, with either a mixed or a homogeneous resident population. The community concept might no longer be relevant to city planners with respect to the content; it is still nevertheless pertinent in an expressive-aesthetic context (Doevendans, 2006).

Setha Low has investigated the phenomenon of *gated communities* and the unintended consequences, principally social segregation of these types of communities (Schram, 2006). We should, however, ask ourselves whether these and other perceived negative effects of gated communities are really as grim as they are made out to be or whether this is the natural consequence of increasing consumerism and a decreased willingness of residents to invest time and money in the neighborhood they live in. Are the concerns voiced by Setha Low and others regarding homogeneous communities the result of observed problems in these communities or are they rather speculated outcomes based on theories dealing with homogeneous communities (see, for example, Gowricham, 2003 and Karlis, 1998)?

Research on *ideal* neighborhoods, i.e. mixed neighborhoods, has revealed that that level of acceptance in a neighborhood depends more on the level of physical presence than on ethnicity (Gowricham, 1997). Furthermore, in order for neighborhoods to function properly, shared norms and values are vitally important. Ethnically mixed neighborhoods are not always superior to homogeneous neighborhoods, especially in regard to the threat of social disintegration (see Saharso, 1992 for a discussion of the development of youth subcultures in ethnically mixed neighborhoods). In the United States ethnically homogeneous neighborhoods are often viewed as a source of social integration (Schnabel, 2000) and even if ethnically homogeneous neighborhoods would reflect limited social integration, they could nevertheless be a reflection of the consumerism propagated in this article. Being open to new forms of community demands that we re-examine the doctrines and presuppositions we have concerning neighborhood and community life.

10. The impact of between group competition for the quality of housing

More and more often, cities are competing against each other to entice new business and residents to the city, a phenomenon called *city marketing*. The same techniques are also applied to new housing projects but sadly the neighborhood-marketing stops as soon as the houses have been sold when in fact neighborhood-marketing is particularly suited for the rental housing segment of the property market.

An example that demonstrates the power of neighborhood-marketing is the Bijlmermeer district in Amsterdam, built between 1965 and 1975. The original building plans for the Bijlmermeer were modern and exceedingly ambitious, consisting of 13.000 houses in 31 housing blocks. The first signs of more than average tension and conflict in the district became apparent in the 1970s and during the past several years, a number of housing blocks have been demolished and replaced by different types of housing. The involved parties have also invested a great deal of energy in improving the tarnished image of the district, drawing primarily on the landmarks of the district, positive happenings in the local neighborhoods as well as generating free publicity. Research into the way the Bijlmermeer is perceived has shown that this type of image promotion works and it has been argued that the technique should be applied more often in reconstruction projects (Wassenberg, 2004). The Bijlmermeer example also corresponds very well to a recent study done by Hastings (2004) on the impact of negative image of housing estates in Glasgow.

We should ask ourselves whether these positive effects of image promotion can also be applied to community forming. It is not inconceivable that in neighborhoods that struggle with a negative image there already exists a latent desire on the part of the residents to work at improving that image. What is

important is that image promotion projects invest in the creation of a sense of belonging in a neighborhood for the long term and that the projects are not discontinued as soon as the first positive results are obtained. An interesting question is whether feelings of pride for a location or neighborhood can be activated or stimulated and the role of neighborhood marketing in that regard. Van Zoest (2006) has already pointed to the close association between image promotion and place attachment and in the book *Trots van de Plek* [*The Pride of the Place*] referred to earlier on, the authors explicitly link feelings of pride for a location to bonding with that location.

Very little is known about the utility of marketing in the public sector. In a study on the use of marketing in the context of the central government in the United Kingdom, it was concluded that the ethical concerns of civil servants regarding the application of commercial marketing techniques by the government in its communication with citizens hindered the successful application of the techniques in question (Kearsey and Varey, 1998). Even so, it was argued that a great deal of knowledge was needlessly being shunned because public services are defined by democratic processes and marketing is simply an operational tool.

City planners are increasingly using marketing techniques but it is still a long way from being as accepted as it is in business. Perhaps knowledge of product marketing could be communicated to the field of neighborhood and city marketing. Oftentimes, the competitive streak necessary for successful marketing is already present in cities as a whole; competition between neighborhoods is, however, more elusive whilst it is precisely in neighborhoods where marketing could be utilized for community forming. Research has already been conducted on the positive impact of competition on the performance of welfare organizations (Vickers, 1995) but more research is needed if we are to understand the potential for applying knowledge from the world of business to the housing domain. A good starting point in this regard would be to study the correlation between performance and intergroup competition (see Conner, 2003 and Erev, Bornstein and Galili, 1993 for a discussion of the dynamics of intergroup competition).

11. Closing remarks: the housing association as an anchor

The last few years, Dutch housing associations have gone through a tremendous transformation due to changing legislation. As a result, the focus of housing associations has shifted from 'building' to 'developing', from "house maintenance" to "maintenance of houses and their environment" and from "renting out" to "providing services". Originally, Dutch housing associations were initiatives set up by citizens and supported by the government, but their popularity amongst ordinary people has plummeted

during the past few decades. Nevertheless, housing associations still have an important role to play in society, even if only because of their large housing stock. Housing associations can exert a tremendous influence on neighborhoods through reconstruction projects, easily eclipsing the influence of local government and welfare organizations. Both residents and the government see housing associations as businesslike developers when in fact housing associations were originally created to bring people together. Housing associations should return to this *fundamental instinct* which is the creation of communities.

Notes

¹ The text of the Dutch constitution is available in English from the Dutch Ministry of Foreign affairs at http://www.minbuza.nl/default.asp?CMS_TCP=tcpAsset&id=B883B79C05AC4421896B6D6982BC179

Literature references

- Bakas, A. *Megatrends Nederland* [*Megatrends in the Netherlands*]. Schiedam: Scriptum, 2005
- Betsky, A. en Van Hooff, J. *Dierbare ruimte* [*Precious space*]. Aedes-Forum voor Inspiratie en Zingeving, 2004.
- Conner, T. "Managing for competitiveness: a proposed model for managerial focus", *Strategic Change*, 12, 2003, pp. 195-207.
- Doevendans, K. "Het 'wij' van de wijkgedachte: De biografie van een stedenbouwkundig subject" [*The 'we' in neighbourhood: the biography of a city planning subject*] in Sanders, F. (ed.) *Reflecties op het Woondomein* [*Reflections on the housing domain*], Eindhoven: Bouwstenen publication, 2006.
- Duyvendak, J. W. "Trots als drager in de communicatie" [*Pride as carrier in communication*], in *Kwaliteit van de Stad* [*Quality in the City*]. The Hague: Ministerie VROM, 2004.
- Ekamper, P. en Huis, M. van, "Verhuisredenen" [*Relocation motivation*], *Demos*, 18, 11-12, 2002. Available online at: <http://www.nidi.knaw.nl/web/html/public/demos/dm02102.html>
- Eiseley, L.C. *The Star Thrower*. San Diego: Harcourt Brace Jovanovich, 1979.
- Erev, I., Bornstein, G. and Galili, R. "Constructive intergroup competition as a solution to the free rider problem: a field experiment", *Journal of Experimental Social Psychology*, 29, 1993, pp. 463-478.
- Gowricharn, R. S. "De identiteit van de tuin. Sociale cohesie in de concentratiewijk" [*The identity of the garden. Social cohesion in concentrated neighborhoods*], *Contrast*, 29 May, 1997.
- Gowricharn, R. S. "Sociale cohesie en culturele diversiteit" [*Social cohesion and cultural diversity*], *Bestuurskunde*, 12(8), 2003, pp. 344-353.
- Hastings, A. "Stigma and social housing estates: beyond pathological explanations", *Journal of Housing and the Built Environment*, 19, 2004, pp. 233-254.
- Hebly, A. en Boekraad, C. *Bouwen in de wederopbouwstad* [*Building in the reconstruction city*]. Hebly Theunissen Architecten, Delft, 2004.
- Karlis, G. "Social cohesion, social closure and recreation: the ethnic experience in multicultural societies", *Journal of Applied Recreation Research*, 1(23), 1998, pp. 3-21.
- Kearsey, A. en Varey, R. J. "Managerialist thinking on marketing for public services", *Public Money & Management*, January-March, 1998, pp. 51-59.
- Krieger, J. and Higgins, D. L. "Housing and health: time again for public health action", *American Journal of Public Health*, 92 (5), 2002, pp. 758-767.

Land, M. van der, "Vluchtige verbondenheid, de nieuwe middenklasse en haar binding met de stad" [Fleeting sense of belonging, the new middle class and its bonding with the city], in *Agora*, 20(3), 2004. pp. 36-40

Noordanus, P. G. A. "De (her-)ontdekking van de naoorlogse wijken" [The (re)discovery of post-war neighborhoods], in *Stedelijke transformatie* [Rural transformation], Stichting Forum Voor Stedelijke Vernieuwing, 1999.

NRC Handelsblad, *Atlas van de Nederlandse steden* [Atlas of the Dutch cities]. 1999.

Riesman, D., Denny, R. and Glazer, N. *The Lonely Crowd: A Study of the Changing American Character*. New Haven: Yale University Press, 1950.

Saharso, S. *Jan en alleman: etnische jeugd over etnische identiteit, discriminatie en vriendschap* [Tom, Dick and Harry: ethnic youth talk about ethnic identity, discrimination and friendship]. Utrecht: Van Arkel, 1992.

Schram, A. "Fragmenten van community in de poreus geworden stad. San Jose tussen verstrooien en omheinen" [Fragment of community in the porous city. San Jose in between dispersal and enclosure], in Sanders, F. (ed.) *Reflecties op het Woondomein* [Reflections on the housing domain], Eindhoven: Bouwstenen publications, 2006.

Schnabel, P. *De multiculturele illusie. Een pleidooi voor aanpassing en assimilatie* [The multicultural illusion. In defense of adaptation and assimilation]. Utrecht: Forum, 2000.

Smeets, J. "Woonmilieu, leefstijl en levensloop" [Living environment, lifestyle and course of life], in Sanders, F. (ed.) *Reflecties op het Woondomein* [Reflections on the housing domain], Eindhoven: Bouwstenen publications, 2006.

Steyaert, J. "Woonassertiviteit en burgerschap, een gelukkig huwelijk?" [Housing assertiveness and citizenship, a happy marriage?], in Sanders, F. (ed.) *Reflecties op het Woondomein* [Reflections on the housing domain], Eindhoven: Bouwstenen publications, 2006.

Thiele, B. J. D. "The human right to adequate housing: a tool for promoting and protecting individual and community health", *American Journal of Public Health*, 92 (5), 2002, p. 712-715.

TRS Ontwikkelingsgroep, *De Trots van de Plek* [The Pride of the Place]. Rotterdam, 2001.

Van Zoest, J. "(Re)constructie van 'plekken' als strategie voor community building" [(Re)construction of 'places' as a strategy for

community building], in Sanders, F. (ed.) *Reflecties op het Woondomein* [Reflections on the housing domain], Eindhoven: Bouwstenen publications, 2006.

Veld, R. in't, Mertens, L., Vliet, M. van, Basten, F. *Gekrulde ruimte: gesprekken over beleving in ruimtelijke inrichting* [Curled space: conversations about the experience of spatial organization]. The Hague: RMNO, 2005.

Vickers, J. "Concepts of competition", *Oxford Economic Papers*, 47, 1995, pp. 1-23.

VROM, *Nota Ruimtelijke Ordening Extra (VINEX)* [Fourth Memorandum on Spatial Planning - Plus]. The Hague: Ministerie van VROM, 1990.

VROM, *WBO 2002. Beter thuis in wonen* [WBO 2002. At home in housing]. The Hague: Ministerie van VROM, 2003.

VROM, *Woonverkenningen MMXXX, Wonen in 2030* [Housing exploration, housing in 2030], The Hague: Ministerie van VROM, 1997.

VROM, *Mensen, wensen, wonen. Wonen in de 21e eeuw* [What People Want, Where People Live; Housing Policy 2000-2010]. The Hague: Ministerie van VROM, 2000.

Wassenberg, F. "Renewing stigmatised estates in the Netherlands: A framework for image renewal strategies", *Journal of housing and the Built Environment*, 19, 2004.

Watzlawick, P., Beavin, J. H. en Jackson, D. D. *De pragmatische aspecten van de menselijke communicatie* [The paradigmatic dimensions of human communication]. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2000.

Weeda, C. J. *Ideaalbeelden rond leefvormen* [Idealized images of ways of life]. Deventer: Van Loghoun Slaterus, 1982.

Weeda, C. J. "Dynamiek in leefvormen" [Dynamics in ways of life], in: Idenburg, Ph (ed.), *De nadagen van de verzorgingsstaat* [The last days of the welfare state]. Amsterdam: Meulenhoff Informatief, 1983.

Weick, K. E. *The Social psychology of organizing*. Second Edition. New York: McGraw-Hill, 1979.

Wellman, B. *From little boxes to loosely-bounded network: the privatization and domestication of community*. 1998. Available online at: www.chass.utoronto.ca/~wellman

White, K. J. C. and Guest, A. M. "Community Lost or Transformed? Urbanization and Social Ties", *City & Community*, 2(3), 2003, pp. 239-259.

УДК 616.379-008.64-08.357

Г. Ф. Генделека, д-р мед. наук, проф.

ЗРОСТАННЯ ПОШИРЕНOSTІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ У СВІТІ: ЧИ МОЖЛИВО ПРИБОРКАТИ ЕПІДЕМІЮ?

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.379-008.64-08.357

Г. Ф. Генделека

РОСТ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА В МИРЕ: ВОЗМОЖНО ЛИ УКРОТИТЬ ЭПИДЕМИЮ?

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Приведены результаты трех исследований, в которых изучались разные профилактические мероприятия по развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. В финском исследовании DPS рассматривалось влияние модификации образа жизни на частоту развития диабета. В американском исследовании DPP дополнительно проведено изучение влияния метформина, а канадском STOP-NIDDM — ингибитора α -глюкозидазы — акарбозы для предотвращения сахарного диабета. Как модификация образа жизни, так и ранняя терапия метформином или акарбозой в состоянии существенно уменьшить частоту манифестации СД 2-го типа. **Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, профилактика, метформин, акарбоза.

THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES IS DRAMATICALLY INCREASING — CAN WE STOP THE RISING INCIDENCE OF DIABETES?*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

Three studies have evaluated different strategies to prevent the development of type 2 diabetes in persons with impaired glucose tolerance. In the Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) the effect of intensive changes of lifestyle on the development of type 2 diabetes was studied. The Diabetes Prevention Program (DPP) examined the effects of metformin in addition to life style changes. In the STOP-NIDDM study, the glucosidase inhibitor acarbose was used. The results were impressive: The development of type 2 diabetes can be prevented by changes in life style, as well as by early medical intervention with metformin and acarbose.

Key words: diabetes mellitus type 2, prevention, metformin, acarbose.

Вступ

Поширеність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу зростає так швидко, що нині можна говорити про світову епідемію цієї хвороби [1]. У 1994 р. на діабет хворіли близько 100 млн людей у світі й очікувалося, що до 2010 р. ця цифра зросте вдвічі. Проте в офіційній заяві Міжнародної федерації діабету (IDF) йдеться про те, що епідемія захворювання фактично вийшла з-під контролю, а кількість діабетиків зараз сягає 246 млн чоловік, що перевищило навіть дуже песимістичні прогнози.

Президент Міжнародної федерації діабету П'єр Лефевр на конференції IDF заявив: «... Світ опинився перед глобальною епідемією діабету, яка загрожує 400 мільйонам людей». За відсутності рішучих заходів кількість хворих на ЦД сягне 380 млн. Особливе занепокоєння викликає те, що ЦД значно «помолодшав». Це наслідок прогресуючого ожиріння дітей і підлітків за останні 10–20 років, до якого призвели система «фаст-фудівського» харчування і значне обмеження фізичної активності. Остання у цивілізованих країнах є мінімальною в зв'язку з сучасною сферою обслуговування. Ще кілька років тому діабет 2-го типу в осіб до 18 років виявлявся вкрай рідко, однак сьогодні в США його частота перевищує ЦД 1-го типу. На діабет 2-го типу хворіє 6 % усього дорослого населення світу, а поширеність захворювання в США та Європі становить 8 % [1; 2]. Водночас, як свідчать дані статистики, значна частина населення має нерозпізнаний діабет: на кожний випадок розпізнаного ЦД припадає один нерозпізнаний [2]. У багатьох людей з нерозпізнаним діабетом хвороба перебігає безсимптомно. Встановлено, що діабет 2-го типу може не проявлятися впродовж 5–10 років до встановлення діагнозу. Тож оскільки ускладнення цього захворювання виникають на ранніх стадіях, не дивно, що на момент розпізнання хвороби у 10–20 % пацієнтів виявляються мікроангіопатії. Ще більше значення мають макроангіопатії (зокрема, ішемічна хвороба серця та інсульт), частота яких є приблизно однаковою у хворих із розпізнаним і нерозпізнаним діабетом [3].

Медико-соціальні наслідки чималої поширеності ЦД 2-го типу відомі: ризик розвитку серцево-судинних захворювань у таких хворих вищий, ніж у осіб із нормальним обміном речовин, у 4 ра-

зи. Цукровий діабет і асоційовані з ним мікроангіопатії та макроангіопатії, а також їх наслідки є значним витратним навантаженням для системи охорони здоров'я. Враховуючи вищенаведене, важливою передумовою нормального функціонування системи охорони здоров'я є профілактика даного захворювання.

Раннє виявлення порушеної толерантності до глюкози

Для ефективного запобігання ЦД 2-го типу передусім потрібна ідентифікація груп ризику, у яких необхідно проводити превентивні заходи. Маніфестному ЦД 2-го типу передують тривала доклінічна фаза на кшталт порушеної толерантності до глюкози, яку легко верифікувати і вона має зворотний характер. Оскільки кожний хворий проходить стадію порушення толерантності до глюкози (ПТГ), то можливе прицільне втручання в її перебіг на цьому етапі хвороби. Потрібно розцінювати ПТГ *per se* як невід'ємну стадію захворювання. Так, ізольована гіперглікемія після перорального тесту толерантності до глюкози асоціюється зі структурними змінами ендотелію, і багатьма дослідженнями встановлено суттєве зростання ризику серцево-судинних захворювань при ПТГ. Зміна способу життя чи медикаментозне втручання при ПТГ є не тільки превентивними заходами, але й мають характер терапевтичних втручань. Квота конверсії ПТГ у розпізнаний ЦД 2-го типу варіює в різних регіонах і становить від 3 до 14 % на рік. Для ефективного втручання необхідна своєчасна діагностика груп ризику. Сьогодні реальність є такою, що ми дуже далекі від раннього розпізнавання діабету. Діагноз ЦД 2-го типу зазвичай встановлюється дуже пізно. Слід виходити з того, що прихований період до маніфестації ЦД 2-го типу становить 5–10 років. Таким чином, як необхідний інструмент ранньої діагностики ЦД 2-го типу використовується пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ). Оскільки все населення неможливо регулярно обстежувати через певні проміжки часу за допомогою цього тесту, то необхідно ідентифікувати групи ризику розвитку захворювання.

Американська діабетична асоціація (АДА) запропонувала основні напрямки скринінгу ЦД

[3]. Відповідно до них, для виявлення ПТГ обстеженню підлягають усі пацієнти старше 45 років із надмірною масою тіла (індекс маси тіла $> 25 \text{ кг/м}^2$). У осіб після 45 років з індексом маси тіла $< 25 \text{ кг/м}^2$ проведення ПТГ доцільне за наявності таких факторів ризику:

- родичі хворих на ЦД 2-го типу першого ступеня споріднення;
- жінки з ЦД вагітних в анамнезі;
- артеріальна гіпертензія;
- дисліппротеїдемія;
- належність до осіб некавказоїдних етнічних груп із високим ризиком розвитку ЦД (афроамериканці тощо).

Автори пропонують додатково визначати вміст глюкози за наявності ішемічної хвороби серця, оскільки при цій хворобі багато осіб із ПТГ чи явним ЦД 2-го типу. Такому обстеженню підлягають також особи до 45 років, у яких виявляється інший фактор ризику. Відповідно до рекомендацій АДА порушення обміну вуглеводів встановлюється на підставі визначення вмісту глюкози натщесерце (порушена глікемія натщесерце: рівень глюкози у плазмі крові $6,0\text{--}7,0 \text{ ммоль/л}$) чи після проведення ПТТГ. Оскільки двогодинний показник при ПТТГ (вміст глюкози в плазмі $7,8\text{--}11,1 \text{ ммоль/л}$) є високовалідним для діагностики порушення толерантності до глюкози і предикції ЦД, ніж вміст глюкози натщесерце, то рекомендується регулярне проведення цього тесту кожні три роки. Тимчасом треба враховувати, що розширена діагностика дозволить виявити більшу кількість осіб із ПТГ, що сприятиме становленню численних недіагностованих випадків маніфестного ЦД [4; 5].

Дослідження з профілактики ЦД 2-го типу

Враховуючи високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань у осіб із ПТГ, а також велику квоту конверсії в явний ЦД 2-го типу рекомендовано вжити заходів для уповільнення розвитку цього захворювання [6]. Вже ранні дослідження, проведені на невеликих колективах хворих на ЦД, показали користь від медикаментозного втручання, а саме зміну динаміки виникнення ЦД 2-го типу та макросудинних ускладнень. Враховуючи ці факти, було ініційовано проведення проспективних рандомізованих інтервенційних досліджень, результати яких маємо в своєму розпорядженні. Зокрема, йдеться про фінське дослідження DPS, американське DPP та канадське STOP-NIDDM.

Дослідження з профілактики діабету (фінське)

Метою дослідження з профілактики діабету DPS була оцінка ефективності модифікації способу життя для запобігання ЦД 2-го типу [7]. Для цього 522 пацієнти з ПТГ були рандомізовані на 2 групи:

а) група, яка інтенсивно лікувалася за допомогою модифікації способу життя;

б) контрольна група.

Учасники контрольної групи отримували загальні поради з питань харчування, фізичної активності. Тимчасом група інтенсивного лікування за індивідуальною програмою отримувала широке коло цільових завдань:

1. Зменшення маси тіла більш ніж на 5 %.
2. Зменшення жиру в їжі приблизно до 30 %.
3. Зниження частки насичених жирних кислот $< 10 \%$.
4. Збільшення харчових волокон до 15 г/1000 ккал .

5. Фізичне навантаження не менше 30 хв/добу.

Кожен пацієнт отримував адаптовані поради з цільовими показниками зниження маси тіла, корекції харчування, розширення щоденної фізичної активності. Протокол харчування обговорювався 4 рази на рік із дієтологом. Учасники дослідження безкоштовно відвідували спортивні заняття разом з іншими особами відповідного віку. Через деякий час (у середньому 3,2 роки) частота розвитку ЦД 2-го типу в групі інтенсивного лікування була на 58 % меншою, ніж у контрольній групі (відносний ризик). Абсолютний ризик зменшився з 23 до 11 %. Кількість пацієнтів, яким необхідно було пройти курс лікування, щоб запобігти одному випадку ЦД (вірогідність події), становить 8,3. Спостерігалася чітка залежність зменшення ризику розвитку захворювання від досягнутих цілей. У жодному разі ЦД не виникав за умов досягнення 4 із 5 поставлених завдань упродовж періоду спостереження (зниження маси тіла; збільшення клітковини, зменшення частини жиру, насичених жирних кислот у їжі; підвищення фізичної активності).

Програма профілактики ЦД (американська)

У американському дослідженні з профілактики ЦД (DPP) 3234 хворих було рандомізовано на 3 групи [8]:

а) група, у якій втручання зводилося до модифікації способу життя;

б) група, яка приймала метформін (бажана доза — 1700 мг/добу);

в) контрольна група.

Учасники першої групи отримували 16-годинну індивідуальну програму консультацій з корекції харчування, фізичної активності та поведінки. Додатково впродовж усього періоду спостереження щомісяця проводились індивідуальні та групові збори для надання учасникам порад для досягнення і закріплення результатів. Як і у фінському дослідженні, у контрольній та метформін-групах надавалися поради з питань харчування та фізичної активності.

Через деякий час (у середньому через 2,8 року) було проведено порівняння з контрольною гру-

пою і відзначено зменшення відносного ризику розвитку ЦД на 58 % у групі з модифікацією способу життя та на 31 % — у метформін-групі. Абсолютний ризик у метформін-групі зменшився з 11 до 7,8 %, а в групі з модифікацією способу життя — з 11 до 4,8 %. Для запобігання розвитку одного випадку ЦД необхідно модифікувати спосіб життя у 7 пацієнтів чи 14 осіб повинні приймати метформін. Також визначено, що медикаментозна профілактика метформіном показана передусім молодим пацієнтам із надмірною масою тіла.

Дослідження STOP-NIDDM (канадське)

Метою канадського дослідження STOP-NIDDM, у якому брало участь 1429 пацієнтів, було вивчення впливу прийому інгібітора α -глюкозидази — акарбози (100 мг тричі на добу) на конверсію ПТГ в явний ЦД 2-го типу [9; 10]. Спостереження показало через 3,3 роки зниження відносного ризику розвитку ЦД на 36 %, абсолютний ризик зменшився на 9 %. Через 3 міс періоду вимивання після фармакологічного лікування акарбозою низька до того часу квота конверсії зросла.

Ефективність превентивних заходів

Найважливіший результат цих трьох інтервенційних досліджень свідчить про те, що за допомогою корекції харчування, збільшення фізичної активності можливо уповільнити маніфестацію ЦД 2-го типу [11].

Невідкладною умовою профілактики ЦД є необхідність у нових знаннях, комплаєнсі та мотивації, які формуються структурованою програмою. Медикаментозна терапія ПТГ також ефективна, проте значно менше, ніж інтервенція, яка пов'язана з модифікацією способу життя. Чи є можливим запобігання розвитку ЦД у осіб з ПТГ на тривалий проміжок часу з урахуванням результатів 3-річного періоду — невідомо.

Взагалі ж дослідження STOP-NIDDM засвідчує, що після 3-місячного періоду вимивання за умов відсутності медикаментозного втручання після відміни акарбози позитивний вплив не зберігається. Це свідчить про те, що, вірогідно, необхідна превентивна терапія протягом усього життя. У зв'язку з цим заслуговує на увагу дослідження TRIPOD, у якому взяли участь 235 жінок, в анамнезі яких був діабет вагітних. У групі цих жінок після прийому троглітазону впродовж 2 років частота розвитку ЦД зменшилася з 12,3 до 5,3 % (зниження відносного ризику захворювання на 56 %).

Цікавим моментом цього дослідження було те, що позитивний вплив зберігався після 8-місячного періоду вимивання. Чи можливо ці результати отримати у осіб із ПТГ та інших представників глітазонів — сьогодні невідомо. Сила превентивної дії акарбози і метформіну однакова, але менш ефективна, ніж троглітазону.

Отже, широка модифікація способу життя є методом вибору запобігання ЦД 2-го типу. Нереально очікувати, що всі пацієнти в однаковій мірі зможуть досягти подібних результатів. Причиною цього можуть бути особистісні, етичні, економічні та соціальні фактори, які не дозволяють досягти певних результатів і утримувати їх упродовж тривалого часу.

Прийнятною альтернативою цьому може бути медикаментозне лікування. Проте залишаються проблеми, пов'язані з прийомом препаратів протягом усього життя. У дослідженні STOP-NIDDM за умов прийому високих доз акарбози через побічний ефект із боку шлунково-кишкового тракту 30 % пацієнтів змушені припинити прийом препарату (проти 18 % — у плацебо-групі). При вживанні метформіну у дослідженні DPP кількість ускладнень була значно меншою. Деяким групам хворих (особливо худим і особам похилого віку) протипоказано лікування метформіном. За наявності супровідних захворювань необхідно дуже ретельно враховувати протипоказання до призначення препарату, щоб уникнути лактатацидозу. У недалекому майбутньому на базі вже проведених і майбутніх досліджень буде розроблено диференційовані профілактичні рекомендації з урахуванням віку, статі та супровідних захворювань [12].

Питання, які потребують вирішення

Результати великих інтервенційних досліджень дали змогу вирішити низку важливих питань, проте ще залишаються такі, що потребують відповіді. Найбільш вивченою в цих дослідженнях була маніфестація ЦД 2-го типу, проте аналіз зменшення ускладнень не проводився, особливо що стосується смертності від серцево-судинних захворювань. Оскільки зміна способу життя веде до позитивних змін обміну вуглеводів, а також низки інших атерогенних факторів — ліпідного профілю, рівня артеріального тиску, які при тривалому впливі на них у змозі привести до можливого зниження серцево-судинних захворювань. Тимчасом спадає на думку: наскільки часто відбувається сумація дії окремих факторів.

Викликає зацікавленість оцінка комбінованої дії лікарських засобів і модифікації способу життя. Вплив інших доступних пероральних препаратів на виникнення ЦД ще потребує вивчення. З урахуванням важливого значення постпрандіальної глікемії в патогенезі судинних ускладнень доцільним є призначення глінідів на стадії ПТГ. Це питання зараз вивчається у межах проспективного мультицентричного дослідження “Navigator”.

Ретельний аналіз інтервенційних досліджень виокремлює той факт, що рекрутування хворих відбувається в основному за рахунок осіб похилого віку з надмірною масою тіла. Це пов'язано

з сьогоднішніми методами скринінгу, оскільки у цих людей *per se* спостерігається значна поширеність ПТГ. Але постає запитання: чи можна ці ефекти без усіляких обмежень переносити на молодих осіб із нормальною масою тіла? У дослідженні DPP субгруповий аналіз результатів засвідчив відсутність позитивного впливу від застосування метформіну в осіб молодого віку з нормальною масою тіла, проте був зафіксований позитивний результат від модифікації способу життя. Таким чином, у різних вікових групах можливі різноманітні запобіжні заходи.

Висновки та перспективи

Маніфестації ЦД 2-го типу можна запобігти. Такий висновок можемо зробити після аналізу результатів інтервенційних досліджень. Найбільш дієвим заходом, без сумніву, є модифікація способу життя.

Йдеться про прості рекомендації щодо збільшення фізичної активності та раціонального харчування. Необхідно також розробити мультидисциплінарну широку стратегію із залученням лікарів-психологів, нутриціологів і діабетологів. Треба укласти практичні та прийнятні рекомендації, які б задовольняли індивідуальні запити й потреби пацієнтів. Слід створити умови для реалізації програми фізичного навантаження, які мають бути доступними не тільки для молодих осіб, але й пацієнтів похилого віку (переважно з надмірною масою тіла). Одноразового навчання пацієнтів недостатньо для того, щоб запобігти розвитку ЦД 2-го типу. Все життя необхідно проводити профілактичні заходи, вчитися здоровому способу життя і постійно радитися зі спеціалістам. Результати реалізації перших структурованих програм для огрядних дітей засвідчили необхідність тісної міждисциплінарної взаємодії за умов способу життя, що сприяє розвитку ожиріння у цієї категорії пацієнтів. З урахуванням цього доцільною є низькопорогова інтервенція, скерована на модифікацію способу життя вже в дошкільних закладах і школі.

Такі заходи потребують передусім значної фінансової підтримки, політичної волі та згоди суспільства. Ми є свідками того, що відбувається перехід від медикаментозної фармакологічної до превентивної медицини. Це результат прогресу методів параклінічного обстеження, які дозволяють ідентифікувати групи ризику захворювань на доклінічному етапі розвитку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zimmet P., Alberti K. G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic // *Nature*. — 2001. — Vol. 414. — P. 782-787.
2. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Soutertn Germany: target populations for efficient screening / W. Rathmann, B. Haastert, H. Lowel et al. // *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46. — P. 182-189.
3. Screening for type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26 (suppl. 1). — P. 5-20.
4. Балаболкин М. И. Диабетология. — М.: Медицина, 2002. — 482 с.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М.: Универсум пабблишинг, 2003. — 456 с.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: ООО «МИА», 2006. — 344 с.
7. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance / J. Tuomilehto, J. Lindstrom, J. Eriksson et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 346. — P. 1346-1350.
8. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with intervention of metformin / W. Knowler, E. Barrett-Connor, S. Fowler et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 346. — P. 393-403.
9. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial / J. Chiasson, R. Josse, R. Gomis et al. // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359. — P. 2072-2077.
10. Acarbose treatment and the risk cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial / J. Chiasson, R. Josse, R. Gomis et al. // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 484-494.
11. The prevention or delay of type 2 diabetes / R. Sherwin, R. Anderson, J. Buse et al. // *Diabetes Care*. — 2003. — Suppl. 1. — P. 62-69.
12. Evidencebased nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications / M. Franz, J. Bantle, C. Beebe et al. // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — Suppl. 1. — P. 51-61.

В феврале 2007 года Его Высокопреосвященство Митрополит Одесский и Измаильский Агафангел был избран Почетным доктором Одесского государственного медицинского университета.

Митрополит Агафангел — доктор богословия, Почетный член Киевской духовной академии, Почетный доктор Одесской национальной юридической академии, Почетный гражданин городов Одесса, Гринвиль (Франция) и Батон-Руж (США). Имя Митрополита Агафангела внесено в информационный биографический справочник «Украина: 10 лет независимости. 500 влиятельных личностей».

За многолетнюю плодотворную деятельность в борьбе за мир и сотрудничество между народами Митрополит Агафангел награжден высокими государственными наградами Украины, России, Молдовы, Грузии, Армении.

Благородная миссия милосердия Митрополита Агафангела выражается в масштабной благотворительной деятельности Одесской митрополии, опеке детей-сирот, стариков, инвалидов, бездомных, устройстве приютов, отделений милосердия, сотрудничестве с лечебными учреждениями Одессы, в том числе с клиникой Одесского медуниверситета.

**РЕЧЬ, ПРОИЗНЕСЕННАЯ
ЕГО ВЫСОКОПРЕОСВЯЩЕНСТВОМ
ВЫСОКОПРЕОСВЯЩЕННЕЙШИМ АГАФАНГЕЛОМ,
МИТРОПОЛИТОМ ОДЕССКИМ И ИЗМАЙЛЬСКИМ
НА ЗАСЕДАНИИ УЧЕНОГО СОВЕТА В ОДЕССКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ НА ЦЕРЕМОНИИ ПРИСУЖДЕНИЯ
ЕМУ ЗВАНИЯ «ПОЧЕТНЫЙ ДОКТОР»
20 февраля 2007 года**

Глубокоуважаемый Валерий Николаевич!
Уважаемые члены Ученого совета!

С чувством искренней сердечной радости приветствую вас в стенах этой цитадели отечественной медицинской науки и свидетельствую с полной уверенностью, что сам факт присутствия здесь православного Митрополита является добрым символом сближения двух принципиально важных сфер общественной жизни — Церкви и медицины. В безвозвратное прошлое ушли времена насильственного, безбожного разделения между православной верой и искусством врачевания, и сегодня мы имеем полное право напомнить, что между Православием и медициной никогда не существовало антагонизма. Напротив, являясь органичной и неотъемлемой частью православной культуры, медицина всегда представляла собой то поприще, на котором христианин, желавший принести пользу обществу, мог реализовать данные ему Богом таланты. Священное Писание и Святые Отцы, история христианской

Церкви и православная религиозная философия многообразно и разносторонне раскрывают богоугодность призвания врача и глубокий онтологический смысл этой профессии.

Так, упоминание о полезной деятельности врачей встречается уже в первой книге Ветхого Завета — в книге Бытия. А в книге Премудрости Иисуса, сына Сирахова, о врачах говорится подробно и с большой похвалой: «Почитай врача честью по надобности в нем, ибо Господь создал его, и от Вышнего врачевание, и от царя получает он дар. Знание врача возвысит его голову и между вельможами он будет в почете. Господь создал из земли врачевства и благоразумный человек не будет пренебрегать ими... Приготавливающий лекарства делает из них смесь, и занятия его не оканчиваются, и чрез него бывает благо на лице земли... В болезни твоей ... дай место врачу, ибо и его создал Господь и да не удаляется он от тебя, ибо он нужен. В иное время и в их руках бывает успех, ибо и они молятся

Господу, чтобы Он помог им подать больному облегчение и исцеление к продолжению жизни» (Сир. 38; 1–14).

В Новом Завете мы видим, что один из учеников Господа Иисуса Христа, святой Апостол и Евангелист Лука, был врачом. Причем, как это видно из посланий святого Апостола Павла (Кол. 4; 14), он совмещал апостольское служение с врачебной практикой. Сам Христос Спаситель, объясняя Свое милосердие к кающимся грешникам, говорил: «Не здоровые имеют нужду во враче, но больные» (Мф. 9; 12). И сравнение с врачом здесь отнюдь не случайно: согласно с традицией православного святоотеческого богословия, образ Христа именно как Врача, исцеляющего пораженное болезнью греха человеческое естество, является одним из наиболее точных и глубоких выражений сущности Его мессианского подвига.

Следует заметить, что Святым Отцам Православной Церкви, размышлявшим о значении врачевания, было абсолютно чуждо то категорическое неприятие медицинской помощи, которое характерно для некоторых современных сектантов. В частности, святитель Василий Великий, дистанцируясь от нездорового псевдорелигиозного фанатизма, изложил следующий трезвенный взгляд на врачебную практику: «Как не нужно вообще избегать врачебного искусства, так нецелесообразно возлагать на него всю свою надежду. Но как пользуемся искусством земледелия, а плодов просим у Господа, ... так, вводя к себе врача, ... не отступаемся от упования на Бога».

В истории Древней Церкви мы наблюдаем обилие святых целителей-бессребреников, таких как Кир и Иоанн, Фотий и Аникита, Пантелеймон и Ермолай, что позволяет нам предположить существование в раннем христианстве особого подвига безвозмездной врачебной помощи ближним. Совершенно исключительным явлением в церковной агиографии надо признать наличие в православном месяцеслове трех пар родных братьев с именами Косьма и Дамиан. Все они были святыми целителями и бессребрениками, хотя жили в разное время, в разных странах и память их празднуется в различные дни. Традиция безвозмездного врачевания существовала и в древнерусских монастырях. Примечательно, что один из наиболее почитаемых Киево-Печерских святых, преподобный Агапит Целитель Печерский, изображается на иконах с пучком лекарственных трав.

Лучшие представители древней медицины, причисленные к лику святых, явили особый образ святости — бессребреников и чудотворцев. Они были прославлены не только потому, что очень часто завершали свою жизнь мученической кончиной, но и за принятие врачебного призвания как христианского долга милосердия.

Православная Церковь с неизменно высоким уважением относится к врачебной деятельности,

в основе которой лежит служение любви, направленное на предотвращение и облегчение человеческих страданий. Исцеление поврежденного болезнью человеческого естества предстает как исполнение замысла Божия о человеке.

Великий русский хирург, профессор Н. И. Пирогов сказал: «Веруя, что основной идеал учения Христа, по своей недостижимости, останется вечным и вечно будет влиять на души, ищущие мира через внутреннюю связь с Божеством, ни на минуту не можем сомневаться в том, что этому учению суждено быть неугасаемым маяком на извилистом пути нашего прогресса».

Сообразно высокому призванию врача, отечественные религиозные мыслители уделяли много внимания его социально-философскому осмыслению. Наверное, наиболее проникновенные строки о делании врача мы найдем у выдающегося православного философа XX века Ивана Александровича Ильина: «...Деятельность врача есть дело служения, а не дело дохода; а в обхождении с больными — это есть не обобщающее, а индивидуализирующее рассмотрение... Служение врача есть служение любви и сострадания: он призван любовно обходиться с больным. Если этого нет, то нет главного двигателя, нет «души» и «сердца». Тогда все вырождается и врачебная практика становится отвлеченным «подведением» больного под абстрактные понятия болезни (*morbus*) и лекарства (*medicamentum*)... Врач и пациент суть духовные существа, которые должны совместно направить судьбу страдающего духовного человека. Только при таком понимании они найдут верную дорогу».

Особенно хотелось бы подчеркнуть значение религиозно-этического фактора в деятельности врача в наши дни. Корень слова «медицина» (индоевроп. — *med*) означает середина, мера. Смысл этих слов связан и с нахождением средства (меры) исцеления, и с оценкой исцеления как действия между чудом и знанием, и со срединным положением медицины между естествознанием и антропным (социально-гуманитарным) знанием. Современная медицина осуществляет уникальный синтез достижений фундаментальных и прикладных отраслей естествознания. Но от «чистого» естествознания медицину отличает то, что она работает не с веществом, полем или информацией, а с человеком. Знание же о человеке всегда предполагает нравственное измерение. Поэтому в наш век технократии и превращения человека из цели в средство еще раз хотелось бы напомнить, что умение подчинить себя интересам больного, милосердие и самоотверженность — это не только заслуживающие уважения свойства личности врача, но прежде всего свидетельство его профессионализма. Именно такими врачами-профессионалами в лучшем смысле этого слова были светила нашей отечественной медицины: Николай Иванович Пирогов, Владимир

Петрович Филатов и святитель Лука (Войно-Ясенецкий). На личности последнего из этих гениев врачебного искусства остановимся подробнее.

Святитель Лука, архиепископ Крымский, в миру Валентин Феликсович (Войно-Ясенецкий), известен всему научному миру как великий хирург, выдающийся ученый, профессор медицины, автор фундаментальных трудов «Регионарная анестезия», «Очерки гнойной хирургии», «Поздние резекции инфицированных огнестрельных ранений суставов» и ряда других научных работ. Вместе с тем, архиепископ Лука был замечательным иерархом Русской Православной Церкви, исповедником христианской веры перед лицом безбожных, богоборческих властей. Его незаурядный талант богослова проявился в написании таких книг, как «Дух, душа и тело», «Наука и религия», а также многочисленных архиерейских проповедей. Бесспорно, это был великий угодник Божий, и хотя со дня его причисления к лику святых прошло не так много лет, но его почитание распространилось уже далеко за пределы Украины.

Поэтому особую радость принесло мне сообщение, что руководство Одесского медуниверситета приняло решение о выделении на территории клиники университета участка под строительство храма в честь этого незабвенного святителя. Надеюсь, что в наше время, когда сотрудники здравоохранительных учреждений должны быть не только высококлассными специалистами, но и духовно просвещенными людьми, совместная деятельность Одесской митрополии и Одесского государственного медицинского университета послужит во благо всем нам, давая возможность гармонического сочетания медицинского образования и православного мировоззрения. Кроме того, я глубоко убежден, что строительство первого в Одессе больничного храма позволит пациентам, находящимся на лечении в клинике университета, получать духовную и пастырскую поддержку, что благотворно повлияет на процесс их выздоровления.

Глубокоуважаемый Валерий Николаевич!

Уважаемые члены Ученого совета!

С глубоким духовным удовлетворением воспринял я известие о присвоении Ученым советом Одесского медуниверситета мне, Митрополиту Украинской Православной Церкви, звания «Почетного доктора».

Я расцениваю ваше решение как высокую награду и признание не столько моих скромных заслуг в области духовного просвещения нашего общества, сколько важнейшей роли Православной Церкви в деле укрепления духовных основ социального единства, здоровья и процветания.

Большой честью для меня является то, что диплом Почетного доктора медицинского университета я принимаю из рук видного ученого, доктора медицины, академика АМН Украины,

почетного доктора многих зарубежных академий и университетов Валерия Николаевича Запорожана.

Валерий Николаевич, как известно, не только сам в совершенстве владеет техникой наиболее сложных операций в акушерстве и гинекологии, но и делится своим опытом с молодыми специалистами. Его научные работы стали значительным вкладом в развитие отечественной и мировой медицины.

Руководство Одесского государственного медицинского университета, занимаясь решением повседневных социально-экономических проблем в области здравоохранения, активно поддерживает тему развития духовности студенческой молодежи. Вне всякого сомнения, духовность и образование выступают залогом и гарантом правильного гармонического и духовного развития любого общества. Особенно это необходимо во времена больших социально-политических перемен. За годы становления независимости Украины в медицинских учреждениях города Одессы открыт целый ряд храмов-часовен. Совместно с Одесской митрополией реализуются различные программы духовной направленности.

Украинская Православная Церковь является не только хранительницей многовековых духовных и культурных традиций нашего народа, она помогает решать насущные социальные проблемы, дает ответ на вопрос о месте православного человека в нашем обществе и нашем государстве.

Благодарю Вас, глубокоуважаемый Валерий Николаевич, и членов Ученого совета ОГМУ за высокую награду и честь, оказанную мне. Постараюсь с достоинством оправдать Ваше высокое доверие.

Надеюсь, что и в дальнейшем наши совместные усилия будут направлены на воспитание у молодежи высокой духовности, культуры, патриотизма, справедливости, приверженности семейным ценностям и православным традициям.

Всем вам желаю помощи Божией в благих трудах, в вашем благородном и ответственном служении обществу. Призываю на вас благословение Божие. Молитвами святителя Луки да укрепит Владыка Христос ваши душевные и телесные силы.

Благодарю за внимание!

*Агафангел,
Митрополит Одесский и Измаильский*

ПРОФЕСОР ЄВГЕН ОЛЕКСАНДРОВИЧ УСПЕНСЬКИЙ

25 листопада 2006 р. виповнилося 105 років із дня народження видатного патологоанатома, учасника Великої Вітчизняної війни, доктора медичних наук проф. Євгена Олександровича Успенського, який з 1956 по 1973 рр. був завідувачем кафедри патологічної анатомії нашого університету, тоді — Одеського медичного інституту.

Євген Олександрович Успенський народився 25 листопада 1901 р. в м. Борисоглібську в сім'ї шкільного вчителя. Середню освіту отримав у Борисоглібській гімназії. У 1920 р. був зарахований на 1-й курс медичного факультету І Московського державного університету.

Після закінчення університету молодий спеціаліст-невропатолог був направлений на роботу у бальнеологічне відділення для хворих на периферичну нервову систему. У 1928–1929 рр. він двічі проходив стажування в інституті удосконалення лікарів у Ленінграді під керівництвом проф. Л. В. Блюменау. А восени 1930 р. Є. О. Успенський отримав посаду ординатора неврологічного відділення лікарні ім. І. І. Мечникова, яке очолював відомий науковець М. І. Асвацатуров. З цього часу починається наукова діяльність Євгена Олександровича Успенського. У 1932 р. він опублікував першу наукову роботу «До питання про лікування цереброспінального епідемічного менінгіту». У цьому ж році Є. О. Успенський переходить на роботу до Інституту експериментальної медицини в лабораторію нормальної та патологічної морфології нервової системи, якою керував відомий учений Б. С. Дойников. У 1935 р. Євген Олександрович на засіданні вченої ради під керівництвом видатного фізіолога І. П. Павлова доповів про виконану ним роботу на тему: «Про топографічний розподіл гістопатологічних змін у нервовій системі людини при вуличному сказі». Члени ради високо оцінили цю доповідь, і Євгену Олександровичу був присуджений науковий ступінь кандидата медичних наук без захисту дисертації.

Згодом Євген Олександрович продовжує роботу на кафедрі патологічної анатомії Інституту вдосконалення лікарів під керівництвом проф. Ф. М. Чистовича і проф. В. Г. Гаршина, де він запланував виконання докторської дисертації на тему: «Метастазування раку різних органів у нервову систему».

У 1939 р. Євгена Успенського призвали до лав Радянської Армії, і до початку війни з білофінами він служить військовим прозектором і керує спеціальною групою цих фахівців на Карельському фронті. Після закінчення бойових дій з білофінами Є. О. Успенський переводиться на поса-



Євген Олександрович Успенський

ду старшого викладача кафедри патологічної анатомії Військово-медичної академії ім. С. М. Кірова.

З перших днів Великої Вітчизняної війни Євген Олександрович Успенський був призначений заступником начальника, а потім начальником патолого-анатомічної лабораторії Ленінградського фронту. Тут, в умовах блокади, голоду, артилерійських обстрілів і авіабомбувань лікар-вчений Успенський розпочав вивчення вогнепальних ушкоджень. Незважаючи на важкі умови блокади, він не залишає думки про свою докторську тему, і такий важливий її розділ, як «Дифузні метастази раку у нервовій системі», у лютому 1943 р. публікує в журналі «Експериментальна невропатологія» (Чикаго, США).

У 1941 р. Євген Олександрович виконує прозекторську роботу на Західному, Білоруському та І Українському фронтах, де збирає велику колекцію унікальних зразків вогнепальних поранень.

28 листопада 1942 р. Ставка Верховного командування Червоної Армії віддала наказ щодо

організації військово-медичного музею, де повністю мала бути відображена робота медиків у роки Великої Вітчизняної війни.

Відповідальними за організацію музею призначили корпусного лікаря, начальника Головного медичного управління Юхима Івановича Смирнова, генерал-лейтенанта Віктора Миколайовича Шевкуненка і проф. Олексія Миколайовича Максименкова. Спочатку музей дислюкувався у Москві, куди була організована доставка найрізноманітніших препаратів і матеріалів медичної служби з віддалених районів бойових операцій, освітлювалися новітні методи, прийняті для масового лікування поранених і хворих воїнів.

У структурі музею був також передбачений спеціальний відділ з організації патолого-анатомічних матеріалів, які надходили з фронтів і окремих армій. Начальником цього відділу у січні 1944 р. призначили Євгена Олександровича. Тут він працював протягом 10 років.

У стінах музею Є. О. Успенський зосередив свою величезну колекцію патолого-анатомічних препаратів вогнепальних поранень різних термінів, починаючи від поля бою і закінчуючи пізніми ускладненнями бойової травми. Колекція була унікальною як за кількісним складом, так і за різноманітністю патолого-анатомічної картини. Все це треба було описати та систематизувати.

Євген Олександрович почав оформлення паспорта та необхідної каталогізації на кожний препарат. Загалом до кінця війни було зібрано близько 6 тис. експонатів, які зараз зберігаються у Військово-медичному музеї (Санкт-Петербург, Лазаретний пров., 2).

Згодом була залучена група видатних художників, які з натури створили унікальні медичні рисунки препаратів. Ці 500 рисунків і послужили основними ілюстраціями для багатотомної праці «Досвід Радянської медицини у Великій Вітчизняній війні 1941–1945 рр.». Євген Олександрович, за пропозицією редактора IV тому акад. Володимира Миколайовича Шамова, виклав у книзі основи патологічної анатомії вогнепальних поранень головного мозку, а акад. Олександр Миколайович Бакулев — редактор XI тому — запросив Євгена Олександровича описати патологічну анатомію вогнепальних поранень хребта та спинного мозку.

Виконуючи таке відповідальне завдання, Євген Олександрович Успенський не забував і про свою докторську дисертацію, яку успішно захистив у квітні 1953 р., під назвою «Про метастази раку в нервову систему». У 1956 р. Євген Олександрович був обраний на посаду завідувача кафедри патологічної анатомії Одеського медичного інституту.

Є. О. Успенський опублікував 55 наукових праць, серед яких — дослідження з військової патології та монографічні праці, присвячені змінам у нервовій системі при раку, патологічній

анатомії епілепсії («Порадник з неврології», т. VI), деяким питанням патогенезу атеросклерозу, патологічної морфології апендициту, холециститу та виразкової хвороби в осіб похилого віку. Крім того, Є. О. Успенський у співавторстві з П. В. Сіповським видав підручник із патологічної анатомії для студентів стоматологічного факультету. За цей період співробітниками кафедри та учнями професора під його безпосереднім керівництвом виконано 120 праць; захищено 18 кандидатських і 3 докторські дисертації.

Маючи велику педагогічну майстерність і досвід, високу ерудицію та творчу ініціативу, Євген Олександрович постійно приділяє увагу вдосконаленню навчального процесу. Багато років він був обласним патологоанатомом, протягом 18 років незмінно обирався головою Одеського наукового товариства патологоанатомів, членом редакційної ради журналу «Лікувальна справа», брав активну участь у роботі вітчизняних і міжнародних конгресів, з'їздів, конференцій, симпозіумів.

Проф. Є. О. Успенський очолював Одеське наукове товариство патологоанатомів, а в 1956 р. став членом Одеського наукового товариства невропатологів і психіатрів, у роботі якого брав активну участь, виступаючи з доповідями та повідомленнями з питань судинної патології головного мозку, інфекційних захворювань нервової системи, у тому числі й ботулізму, знайомив членів товариства з новими даними про метастазування пухлин у нервову систему, робив цікаві повідомлення про роль нервової системи в геронтологічних проблемах.

У своїх наукових працях Євген Олександрович приділяв дуже велику увагу вивченню патоморфології нервової системи при різних її ураженнях.

Учений був близьким і товаришував із видатними неврологами свого часу — С. М. Давиденковим, І. Я. Раздольським, Б. І. Шараповим, Д. І. Панченком і багатьма іншими.

Євген Олександрович Успенський нагороджений 10 орденами та медалями, значком «Відмінник охорони здоров'я». Численні учні, співробітники, студенти — усі, хто знав Є. О. Успенського, шанують його великий труд, цінують його незмінну доброзичливість, чуйність, створювану ним обстановку взаємного розуміння та поваги, постійне прагнення до нового, передового.

На V Всесоюзному з'їзді патологоанатомів Євген Олександрович був обраний почесним членом Всесоюзного наукового товариства патологоанатомів й одержав почесний диплом.

З вересня 1973 р. проф. Успенський перебував на заслуженому відпочинку.

Євген Олександрович був улюбленцем студентів, хлібосольним господарем і чудовим співрозмовником, його розповіді про зустрічі з цікавими особистостями, зокрема з У. Пенфіл-

дом, якого він приймав у Ленінграді в своїй лабораторії, з ректором Московського державного університету акад. А. Я. Вишинським, видатним патологоанатомом О. І. Абрикосовим і багатьма іншими, залишають незабутнє враження.

Євген Олександрович Успенський дуже любив природу, ліс, тварин; був музикальною людиною, захоплювався Бетховеном і сам добре грав на віолончелі; знав і любив літературу, особливо російську класику; щедро дарував «розкіш людського спілкування» студентам і співробітникам.

Професори та викладачі нашого медичного університету, серед яких багато хто в минулому були слухачами Євгена Олександровича, його

численні учні та співробітники кафедр — усі, хто його знав, пам'ятають велику доброзичливість ученого, створену ним обстановку взаємного порозуміння та поваги.

Помер Є. О. Успенський після тяжкої хвороби 31 січня 1977 р., похований з воїнськими почестями в Одесі на центральній алеї 2-го Християнського цвинтаря неподалік Дмитрівської церкви.

Життя Євгена Олександровича — приклад самовідданого служіння Вітчизні та медичній науці.

Світла та вдячна пам'ять про професора і велику людину Є. О. Успенського залишиться довічно в серцях його учнів і друзів.

УДК 614.876: 616-066

С. В. Калінчук, канд. мед. наук, доц.,

Н. Р. Баязитов, канд. мед. наук, доц.,

Г. М. Тяпкин

ДИНАМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Одесская областная клиническая больница, Одесса, Украина

УДК 614.876: 616-066

С. В. Калінчук, М. Р. Баязітов, Г. М. Тяпкін

ДИНАМІЧНІ ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ РОБОТИ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я РЕГІОНАЛЬНОГО РІВНЯ

Одесский державный медицинский университет, Одеса, Україна

Одеська обласна клінічна лікарня, Одеса, Україна

Аналіз організації медичного обслуговування в Одеському регіоні на прикладі роботи багатопрофільної обласної клінічної лікарні здійснено з позицій залучення соціально-демографічних показників населення регіону, а також показників стану системи медичної допомоги населенню. Модель включає серію індексів, між якими існує причинно-наслідковий взаємозв'язок, тобто між соціальними демографічними та економічними показниками, з одного боку, та показниками стану системи охорони здоров'я — з другого. Включення в цю модель системи зворотного зв'язку, а також відстрочених у часі даних щодо ефективності медичної допомоги дозволяє досліджувати динамічний характер соціальної системи за часовою шкалою. Отримані результати є корисними щодо прийняття відповідних управлінських рішень у галузі охорони здоров'я, у тому числі із залученням телемедичного консультування.

Ключові слова: соціально-демографічні показники, організація системи охорони здоров'я, телемедицина, державне управління, множинний лінійний регресійний аналіз.

UDC 614.876: 616-066

S. V. Kalinchuk, M. R. Bayazitov, G. M. Tyapkin

DYNAMIC FUNCTIONAL INTERRELATIONS BETWEEN INDICES OF THE WORK OF THE HEALTH CARE REGIONAL SYSTEM

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine,

The Odessa Regional Clinician Hospital, Odessa, Ukraine

The analysis of the organization of healthcare system in Odessa region was made on the basis of experience of the Odessa Regional Clinician Hospital with the taking into consideration of social and demographic characteristics of population as well as those indices, which were characteristic for the existing system of healthcare. Worked out model includes the number of indices, which are characterized by the presence of cause-consequence relationships. Hence, social-demographic indices along with economical ones on the one side, and indices of effectiveness of healthcare system — on the another were taken into recalculations. The inclusion into such a model of the backward directed influences as well as postponed indices on the efficacy of healthcare system permitted to investigate the dynamic character of social system. Gained data are helpful for resolving of questions, which are connected with problems of governance of regional system of healthcare, including telemedical consultations.

Key words: social-demographic indices, organization of healthcare system, state governance, telemedicine, multiple linear regression analysis.

Введение

Доступность и качество медицинской помощи населению могут быть оценены на основе применения многофакторного анализа наиболее важных показателей эффективности здравоохранения в соотношении с характеристиками обслуживаемого населения [2; 3; 8]. Подобный анализ важен с точки зрения выявления наиболее значимых из них, нацеленность на коррекцию которых определяет эффективность организационно-управленческих решений в системе здравоохранения [1; 7]. Однако в настоящее время имеется мало сведений о том, как различные управленческие решения могут прямо или опосредованно влиять на коечный фонд стационаров общего профиля, т. е. на показатель, который рассматривается в качестве одного из наиболее информативных в отношении работы медицинского учреждения [2; 5; 11].

Следует подчеркнуть, что использование медицинского сервиса должно рассматриваться в контексте социальной защиты населения [4; 5; 7], особенно если требуется предусматривать вторичные эффекты, вызванные соответствующими управленческими решениями [17]. При этом возраст и уровень доходов рассматривались в качестве демографических и организационно-управленческих характеристик населения. Также критическим является фактор природы популяционной технологии, т. е. основных трендов социальной политики в регионе, которая частично формирует «под себя» структуру и мощность системы здравоохранения.

Целью этой работы стало определение социальной системной модели, связывающей между собой систему оценки эффективности работы стационаров, определяемую в основном по показателям госпитализации, а также идентификация детерминант, определяющих особенности модели, используемой для прогнозирования последствий социальной политики в регионе, которая прямо или косвенно может влиять на эффективность работы госпиталей.

Материалы и методы исследования

Первоначальным шагом в направлении создания эффективной модели здравоохранения Одесского региона был выбор оптимальных целевых признаков, определяющих эффективность работы госпиталя.

Многие экономисты указывают на тот факт, что классическая экономическая теория, основанная на измерении цен товаров и услуг, не может лечь в основу описания работы сектора здравоохранения [13; 14] и, в частности, оценки эффективности работы стационара. В работе последнего при оценке показателей госпитализации сегодня наиболее широко применяем показатель числа коек общего профиля в стационаре [1; 3–7, 11; 14]. Поскольку врачи все в большей мере зависят от технологий, а также от специальных знаний, в частности от умения обращаться с со-

временной аппаратурой, очевидным является вывод о том, что частота госпитализации пациентов находится, в том числе, в зависимости от врачебного штата, а также от численности и квалификации узких специалистов, занятых в стационаре [8; 15].

Уравнение-модель симультанной представленности множества факторов. Модель, которая описывает комплексные взаимоотношения между компонентами системы здравоохранения и характеристиками населения обслуживаемого региона, состоит из системы уравнений, которые могут быть применены для исследования эффективности работы стационара при произвольном изменении таких факторов, в частности, как число задействованных в системе здравоохранения врачей, или же при изменении характеристик на-родонаселения региона.

Эндогенные целевые признаки. Модель объясняет вариабельность с точки зрения применения внутренних характеристик процесса, определяющего состояние системы здравоохранения и население, которое обслуживалось. К ним отнесли следующие: относительное число лиц старше 60 лет (показатель «возраст» — В); относительная величина лиц старше 25 лет, которые имеют 11-летнее или более продолжительное образование (показатель «уровень образования» — УО); относительное число лиц, у которых годовой доход менее 4500 грн/год (условный минимальный прожиточный уровень) или эквивалент на соответствующий период времени (показатель «уровень доходов» — УД); число врачей общей практики (показатель «врачи общей практики» — ВОП); число коек общего профиля в больницах на 1000 населения (показатель «число коек» — ЧК). Число койко-дней (ЧКД), рассчитанное на 1000 населения, рассматривали в качестве показателя госпитализации. Поскольку данный параметр зависит от частоты и длительности госпитализации, эти два показателя также включали в качестве «внутренних» вариант (целевых признаков). Поэтому применяли логарифмы от числа койко-дней ($\log$ ЧКД), показателя поступлений пациентов в стационар — частоты госпитализаций ($\log$ ЧГ) и средней продолжительности пребывания на койке ($\log$ ДПК) с целью аппроксимации взаимоотношений исследуемых величин. Значения показателей рассчитаны на 2002–2006 гг., также использовались справочные общегосударственные данные по этим показателям [4; 6].

Предetermined варианты (целевые признаки) включают характеристики, прежде всего, обслуживаемого населения — экзогенные варианты и отставленные во времени значения эндогенных вариант [8]. Экзогенные варианты включали относительную представленность этнических меньшинств (этническое население — ЭН) в регионе, а также число иммигрантов

(ИМ). Необходимо подчеркнуть, что для Одесской области данные целевые признаки имеют особо важное значение, так как наш регион характеризуется наиболее высокой представленностью меньшинств различной национальности среди других областей Украины, а также отличается наиболее высокими показателями занятости трудоспособного населения [6]. К числу данных показателей отнесли также относительную величину городского населения (ГН) региона. Данный показатель важен также с точки зрения учета различий качества медицинских услуг в различных населенных пунктах Одесского региона, в том числе в сельской местности.

Кроме того, преддетерминированными можно считать исходные (стартовые) величины обеспеченности населения врачами общего профиля, к которым в 2002 г. отнесли участковых врачей со стажем не менее 10 лет работы (ВОП-1), а также обеспеченность населения узкими специалистами (УС-1) [8; 10].

Структурная модель, построенная с помощью линейного множественного регрессионного анализа, представлена на рисунке. На этой схеме коэффи-

циенты корреляции, близкие к нулю (т. е. отсутствие взаимовлияний) между преддетерминированными вариантами, представлены двусторонними стрелками, соединяющими соответствующие варианты. Односторонняя стрелка показывает причинно-следственные отношения между соответствующими вариантами. Каждая из стрелок показывает выраженность линейных причинно-следственных взаимоотношений в виде коэффициента стандартизованной парциальной (множественной) регрессии. Данная модель также включает неизмеряемую остаточную дисперсию. Эта характеристика была важна в связи с тем, что ее величина позволяет исключать избыточное количество целевых признаков, принимаемых в расчет как таковых, не имеющих отношение к анализируемому процессу [9].

Идентификация модели. До того как оценить параметры структуры соответствующих уравнений, необходимо определить, достаточным ли числом включены в анализ все значимые факторы. В противном случае число параметров которые могли бы быть значимыми как для данных, так и для факторов, ограничивающих возможности самой модели, становится неопределенным [9].

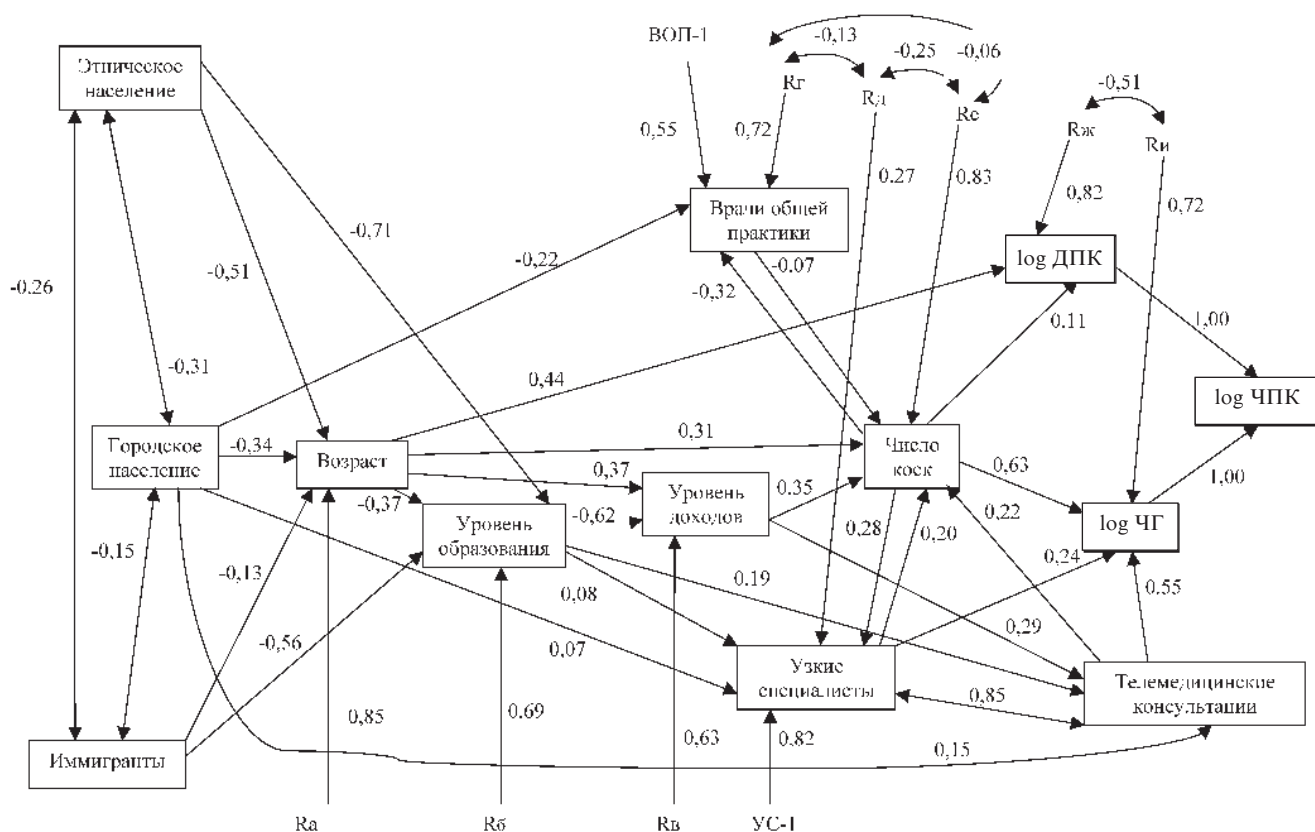


Рисунок. Блочно-рекурсивная модель социально-демографической системы регионального здравоохранения

Обозначения: ВОП-1 и УС-1 — относительное число врачей общей практики и узких специалистов соответственно в 2002 г.; ЧГ — число госпитализаций; ЧКД — число койко-дней; ДПК — длительность пребывания на койке; Ra–Rи — показатели множественной корреляции при расчетах соответствующих данных (восемь структурных уравнений).

Модель рассматривается как блочно-рекурсивная [15]. Первые три уравнения — для возрастных характеристик, уровня образования, а также уровня доходов — предположительно считаются рекурсивными, т. е. взаимосвязаны в прямых и обратных направлениях и являются определенными [9]. Поскольку предполагается, что эти три характеристики не коррелируют между собой, данные уравнения рассматривались в качестве определенных. Три уравнения для врачей общей практики, узких специалистов, а также госпитальных коек относятся к нерекурсивным, поскольку для них не обнаруживается обратная связь. В этом случае, согласно [9], следует осуществить процедуру оценки степени определенности каждого из уравнений. В настоящем исследовании уравнения сохраняли определенность в случае исключения двух вариантов (целевых признаков), в то время как согласно требованию [9], исключение одной варианты при сохранении определенности есть достаточным доказательством определенности соответствующего уравнения. Таким образом, проверка уравнений — от четвертого по шестое — показывает соответствие этих трех уравнений данному требованию.

Наконец, уравнения логарифмов числа поступлений пациентов и среднего времени пребывания принимались первоначально как рекурсивные и были определенными, т. е. соответствовали требованиям по [9]. То же касалось уравнения логарифма для показателя числа койко-дней.

Оценка параметров модели. После процедуры идентификации модели проводилась оценка параметров, используемых в ней. Параметры всех рекурсивных уравнений оценивали методом наименьших квадратов [15]. Двухэтапный ординарный метод наименьших квадратов был применен для уравнений 4–6, так как он позволяет выявить параметры, могущие быть разнонаправленными и являющиеся непостоянными [9; 13; 15].

На первой стадии применения данной методики все эндогенные варианты исследовали с помощью регрессионного метода анализа по отношению ко всем преддетерминированным значениям вариант, используя метод наименьших квадратов. На втором этапе изменяли показатели преддетерминированных вариант, с целью оценки степени зависимости эндогенных вариант. На второй стадии подобной оценки параметры структурных уравнений описывали ординарным методом наименьших квадратов, используя определенные значения эндогенных вариант и принимая преддетерминированные целевые признаки в качестве независимых. Коэффициенты, которые оценивали с помощью подобной двухстадийной процедуры, становились постоянными и были более эффективными, чем те значения, которые могли быть получены только с помощью ординарного метода наименьших квадратов [8; 9; 15].

Результаты исследований и их обсуждение

Уравнения приведены для каждой внутренней варианты, включенной в модель. Коэффициенты отражают величину прямого эффекта, который имеет независимая переменная в отношении зависимых вариант при обязательном участии всех остальных целевых признаков, указанных в уравнении. Коэффициент множественной корреляции при этом приводится в нижней части соответствующего уравнения. Цифры в скобках — стандартные ошибки коэффициентов регрессии. Важно подчеркнуть, что только некоторые из них — весьма большие при сравнении с величиной самих отдельных вариант. В этих случаях их роль рассматривали как важную, если имелись эмпирические свидетельства значения соответствующих вариант в рассматриваемом процессе, а также если это представлялось логически выдержанным. Важно, чтобы в конечном итоге при их игнорировании не происходили дополнительные ошибки в расчетах и не формировалась бы предвзятая оценка всей ситуации [15].

$$\text{Возраст} = 16,327 - 0,168 \text{ ЭН} - 0,073 \text{ ГН} - 0,029 \text{ ИМ} \quad (1) \\ (0,075) \quad (0,044) \quad (0,057) \quad R=0,492$$

Из приведенного уравнения (1) можно сделать вывод о том, что урбанизация свойственна молодой части населения. При увеличении числа молодых людей в городской местности относительная пропорция лиц старше 60 лет снижается. Подобный процесс объясняется различными факторами и, прежде всего, связан с депрессивными изменениями у жителей сельской местности региона.

Структура уравнения (2) отражает различия уровня образования молодого населения в городской и сельской местности: число лиц в возрасте 25 лет и старше, которые закончили вузы, было значительно ниже в сельской местности. Возрастная структура населения в сельской местности также имеет определенное влияние на различия в уровне образования. Так, при увеличении числа лиц старшего возраста уровень образования снижается:

$$\text{Уровень образования} = 39,025 - 0,321 \text{ ЭН} - 0,195 \text{ ИМ} - 0,501 \text{ В} \quad (2) \\ (0,077) \quad (0,057) \quad (0,232) \\ R=0,740$$

Величина дохода также представляет собой функцию уровня образования (3). Данное уравнение показывает, что двухпроцентное увеличение пропорции популяции лиц с высшим образованием сопровождается снижением на 1,4 % числа семей с доходами менее 5000 гривен. Низкий уровень доходов лиц старшего возраста также включены в данное уравнение в том виде, что увеличение сегмента лиц старшего возраста оказывает выраженный эффект на величину прослойки относительно необеспеченного населения.

$$\text{Уровень доходов} = 30,027 + 0,532 \text{ В} - 0,652 \text{ УО} \quad (3) \\ (0,193) \quad (0,145) \\ R = 0,775$$

Врачей подразделяли на две группы, а именно, тех, кто был задействован в общей практике (семейная медицина), и узких специалистов. В исследованиях [8; 12] показано, что распределение врачей (их числа) в отдельных регионах определяется как демографическими, так и экологическими факторами. Такие показатели, как размер и состав популяции, также играют важную роль. При этом не только определенная величина самой популяции есть определяющей для медицинской практики, и в особенности специализированной помощи, но и сами условия урбанизации создают для врача определенную социальную, культурную и профессиональную среду, являющуюся весьма важной для осуществления самой врачебной практики. Описать эти взаимоотношения можно с помощью следующих уравнений:

$$\begin{aligned} \text{Врачи} \\ \text{общей} &= 32,643 - 0,143 \text{ ГН} + 0,403 \text{ ВОП-1} - 3,421 \text{ ЧК} \quad (4) \\ \text{практики} &\quad (0,133) \quad (0,175) \quad (2,095) \\ &R = 0,673 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Узкие} \\ \text{специа-} &= -38,278 - 0,087 \text{ ГН} + 0,411 \text{ УО} + 0,847 \text{ УС-1} + 8,089 \text{ ЧК} \quad (5) \\ \text{листы} &\quad (0,147) \quad (0,552) \quad (0,112) \quad (2,070) \\ &R = 0,973 \end{aligned}$$

Изучение коэффициентов уравнений для расчетов числа врачей показывает, что урбанизация влияет на показатель насыщенности госпиталей врачами общего профиля и узкими специалистами противоположным образом. Урбанизация в Одесском регионе сопровождается возрастанием числа специалистов узкого профиля и снижением — специалистов общей практики [6].

$$\begin{aligned} \text{ЧК} &= 1,096 + 0,129 \text{ В} + 0,122 \text{ УД} - 0,015 \text{ ВОП} + 0,013 \text{ УС} \quad (6) \\ &\quad (0,133) \quad (0,091) \quad (0,061) \quad (0,009) \\ &R = 0,503 \end{aligned}$$

В то же время важным считаем тот момент, что знак коэффициента для врачей общей практики отрицателен. Этот отрицательный знак взаимоотношений числа врачей общей практики и величины коечного фонда свидетельствует о «взаимозаменяемости» этих показателей.

Госпитализация и оказание медицинской помощи в стационаре в определенном объеме могут быть заменены амбулаторной медицинской помощью населению в тех районах, в которых число врачей общей практики недостаточно. Не менее важен тот момент, что стационарная медицинская помощь более доступна для пациентов с низким уровнем доходов, а также для пожилых, т. е. для тех, кто не может себе позволить покупку более дорогих медицинских услуг.

Предлагаемые уравнения дают возможность по-новому проанализировать динамические особенности изменений числа врачей и кругооборота коек. Это процесс носит реципрокный характер, поскольку из формулы (5) следует, что узкие медицинские специалисты представлены большим числом в лечебно-профилактических учреждениях с большим числом коек.

Два нижеследующие уравнения указывают на наличие прямого эффекта других эндогенных вариант на эффективность работы стационара:

$$\begin{aligned} \log \text{ ЧГ} &= 1,783 + 0,001 \text{ УС} + 0,064 \text{ ЧК} \quad (7) \\ &\quad (0,001) \quad (0,017) \quad R = 0,658 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \log \text{ ДПК} &= 0,647 + 0,013 \text{ В} + 0,012 \text{ ЧК} \quad (8) \\ &\quad (0,006) \quad (0,015) \quad R = 0,513 \end{aligned}$$

Обеспеченность койками больницы оказывает влияние на оба эти показателя, что согласуется с ранее представленными результатами [6; 8; 12; 15]. Число госпитализаций (поступления пациентов) возрастало при увеличении количества коек в больницах. Одновременно отмечалось возрастание продолжительности пребывания на койке при увеличении доступности койки. Представляет определенный интерес оценка относительной величины коэффициентов для коечного фонда в двух уравнениях. Так, сокращение количества коек оказывает гораздо более выраженное влияние на число поступлений пациентов, чем на длительность пребывания на койке. Другими словами, несмотря на то, что меньшее общее число пациентов получало лечение в условиях сокращения коечного фонда, средняя продолжительность пребывания тех, кто поступил на лечение в госпиталь, только в незначительной степени изменялась под влиянием сокращения коечного фонда. Сходная картина отмечалась и в исследованиях [8; 15]. Этот момент может также свидетельствовать о существовании неких локальных определенных норм, касающихся необходимой продолжительности пребывания на койке пациента.

Число поступлений пациентов в госпиталь также в существенной степени подвержено влиянию такого показателя, как число специалистов, которые практикуют в данной местности. Это свидетельствует, что специалисты в своей практике высокочувствительны от диагностического и лечебного потенциала соответствующих госпиталей. Как следует из приведенного уравнения (7), число поступлений пациентов зависит только от показателя обеспеченности коечным фондом и числа специалистов узкого профиля. В случае если к уравнению (7) добавить демографические показатели, остаточная дисперсия в этом случае не будет существенно отличаться от нулевого значения, т. е. эти показатели не оказывают существенного влияния на исследуемый признак. Это можно объяснить недостаточным обеспечением как врачебным персоналом, так и койками.

Следовательно, число поступлений пациентов в значительной мере является функцией доступности коечного фонда. Это подтверждают и другие статистические данные, касающиеся обеспечения медицинским персоналом и возможностей диагностических и лечебных процедур. Фактор возраста в системе приведенных оценок весьма ожидаем. Средняя продолжительность пребывания в госпитале увеличивается с возрастом, что отражает более высокую заболеваемость населения старшего возраста [1; 6; 11]. Представляет интерес также и тот факт, что в исследованиях [10] авторы не нашли возможности рассматривать показатель возраста в качестве прогностического критерия для продолжительности пребывания пациента на койке.

$$\log \text{ЧКД} = \log \text{ЧГ} + \log \text{ДПК} \quad (9)$$

Поскольку число дней пребывания пациента в госпитале представляет собой производную от числа поступлений и средней продолжительности пребывания на койке, применение логарифмической зависимости переводит взаимосвязь исследуемых показателей в линейную форму (9).

Представляет интерес тот факт, что для динамического показателя «телемедицинские консультации» выявляются такие же по своему направлению и выраженности взаимосвязи влияния, что и для динамического показателя обеспеченности узкими специалистами (см. рисунок). Причем между ними взаимосвязь оценивается как значительно выраженная (0,85). Эта особенность доказывает, что сама по себе телемедицинская консультативная помощь обеспечивает повышение эффективности работы, в первую очередь, специалистов узкого профиля [16; 17].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности идентификации критериев — целевых признаков, эффективно взаимодействующих между собой по рекурсивному типу и определяющих состояние здравоохранения в регионе. Причем речь идет об идентификации признаков на основании строгих инструментов многомерного математического анализа с привлечением формальной логики на этапе планирования исследования. Анализ состояния здравоохранения в Одесском регионе осуществлялся по результатам работы Одесской областной клинической больницы, включающим сельское население, обслуживаемое областной клинической больницей.

Следует также подчеркнуть то важное обстоятельство, что разработанный математический аппарат позволяет эффективно оценивать внутренние (эндогенные) тенденции и взаимосвязи самой структуры здравоохранения, которые приобретают актуализацию в связи с формированием рынка медицинских услуг.

Полученный вывод о том, что большое число коек в большей степени привлекает врачей к работе

в ЛПУ, соответствует данным [5; 8]. Авторы показали, что вновь построенные и оборудованные сельские больницы привлекали большее число семейных врачей, а новые госпитали в городской местности в большей степени — узких специалистов. В противоположность же данным, представленным в [8], в нашей работе показано, что число врачей общего профиля снижалось в тех местностях региона, где отмечалось высокое обеспечение населения койками. Эта отрицательная зависимость была в свое время отмечена в США в период с 1955 по 1969 гг., когда количество семейных врачей (специалистов общего профиля) на 100 тыс. населения уменьшалось с 63 до 28,6. Причем анализ данной ситуации показал, что эта закономерность может также свидетельствовать о наличии некоего соревнования между семейными врачами и узкими специалистами за пациентов.

Природа установленной в работе зависимости частоты госпитализации от уровня образования медицинских работников, в частности от числа специалистов узкого профиля, может быть обусловлена возможностью проведения углубленных обследований пациентов. Подобная зависимость представлена в работах [12; 13], в которых авторы обнаружили, что частота госпитализаций более высокая в тех округах, в которых отношение числа врачей к общему числу населения было более высоким, но при этом в этих же госпиталях регистрировалась меньшая длительность пребывания пациента на койке. В этом исследовании, однако, в общую группу включались как врачи общего профиля, так и узкие специалисты.

При исследовании, проведенном в стационаре общего профиля в Голландии [14], было обнаружено, что частота госпитализаций, также как и средняя продолжительность пребывания пациента на койке, претерпевали отрицательную динамику под влиянием увеличения числа врачей и общего профиля (семейных врачей), и узких специалистов.

Этническая структура, фактор урбанизации, возрастные характеристики, уровень образования и доходов населения оказывают выраженное влияние на частоту госпитализации [5; 7; 8; 11; 13; 15]. Этот результат соответствует разработанной в настоящей работе модели. Важный факт, обнаруженный в результате проведенного анализа, — это положительная взаимосвязь роста числа урбанизированных регионов и увеличения числа медицинских работников, что в меньшей степени касалось специалистов общей практики.

Число медицинских специалистов также имело положительную взаимосвязь с уровнем образования населения, что соответствует данным [8; 13; 15]. Этот результат согласуется с фактом увеличения числа врачей-специалистов при прогрессивном развитии общества. Однако не следует забывать, что подобный результат может быть связан и с тем, что обеспеченное население наращивает объемы медицинской помощи. С другой стороны,

такие социально-экономические показатели, как уровень образования, оказывают существенное влияние на социальную структуру населения. Социально-организующие факторы, в свою очередь, имеют тесную связь с источниками оказания медицинских услуг, которые пациенты сами активно ищут [15].

Существенным является обнаруженный в работе факт, а именно лечебно-диагностические возможности лечебно-профилактических учреждений как критический фактор, привлекающий специалистов узкого профиля. В то же время специалисты общего профиля имели большую практику в местности с ограниченными возможностями лечебно-профилактических учреждений. Этот момент может свидетельствовать о том, что насыщенность местности медиками-специалистами узкого профиля в большей степени зависит от медицинской среды, т. е. возможностей той или иной населенной территории, чем специалистов общего профиля. В исследовании [13] сделан сходный вывод. Показано, что различия числа специалистов и семейных врачей не зависят от плотности населения и числа проживающих.

Согласно представленной модели, количество коек в больнице оказывается зависимым от изменений возрастной структуры населения обслуживаемого региона. При этом отмечается закономерность возрастания количества коек при увеличении числа населения старше 60 лет, а также возрастании пропорции семей с низким уровнем дохода. В некоторой степени этот фактор не является неожиданным для Одесского региона, который был предпочтителен для проживания вышедших на пенсию военнослужащих, а также привлекателен для переселения граждан из зон бедствия и т. д., что особенно было выражено до распада СССР.

Значительной величины положительный коэффициент для показателя возраста в структурированной формуле для расчета коечного фонда указывает на тот факт, что требования к увеличению возможностей клинических учреждений возрастают, прежде всего в связи с реализацией социально-медицинских программ системой здравоохранения для пожилых в регионе.

Выводы

1. Блочная-рекурсивная модель системы здравоохранения в регионе, основанная на идентификации целевых признаков, позволяет эффективно определять причинно-следственные отношения между множеством факторов, определяющим демографические особенности обслуживаемого населения и структуру самой службы здравоохранения.

2. Уравнения множественной регрессии, составленные на основе включения наиболее значимых факторов, позволяют оперативно контролировать соответствие медицинского сервиса особенностям демографической ситуации в регионе.

3. Телемедицинское консультирование по характеру и выраженности взаимосвязей с другими

показателями соответствует таковым, которые характерны для показателя обеспеченности узкими специалистами, что свидетельствует о значении данной формы медицинского сервиса как метода приближения специализированной медицинской помощи населению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грузева Т. С. Методологія та програма поглибленого вивчення захворюваності населення за даними звернень в лікувально-профілактичні заклади // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2001. — № 4. — С. 43-46.
2. Кант В. И. Методология системного подхода и ее применение в практике здравоохранения. — М.: Медицина, 1978. — 136 с.
3. Комаров Ю. М. Сучасні методи оцінки стану здоров'я населення // Удосконалення системи медико-статистичної інформації для управління охороною здоров'я в Україні. — Харків, 1993. — С. 29-33.
4. Показники здоров'я та діяльність установ охорони здоров'я: Статистичні матеріали за 1980–2002 рр. — МОЗ України, 2003. — С. 31-50.
5. Поляченко О. М., Сердюк А. М., Приходський О. О. Соціальна медицина, організація та економіка охорони здоров'я. — Тернопіль; Київ; Вінниця: Джура, 1997. — 327 с.
6. Чепелевська Л. А. Регіональні особливості захворюваності населення України // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. — 1999. — № 1. — С. 23-26.
7. Пономаренко В. М., Галієнко Л. І., Курчатова Г. В. Методичні підходи до обґрунтування та розробки стандартів госпіталізації населення в лікарняні заклади // Там же. — 2005. — № 3. — С. 41-49.
8. Anderson J. G. A social systems model of hospital utilization // Health Serv. Res. — 1976. — Vol. 11, N 3. — P. 271-287.
9. Fisher F. M. The Identification Problem in Econometrics. — N. Y.: McGraw-Hill, 1966. — 387 p.
10. Gertman P. M., Restuccia J. D. The appropriateness evaluation protocol: a technique for assessing unnecessary days of hospital care // Med. Care. — 1981. — Vol. 19, N 8. — P. 855-871.
11. Pendergast J. F., Vogel W. B. A multistage model of hospital bed requirements // Health Serv. Res. — 1988. — Vol. 23, N 3. — P. 381-399.
12. Kolodinsky J. Complaints, redress, and subsequent purchases of medical services by dissatisfied consumers // J. of Consumer Policy. — 1993. — Vol. 16, N 2. — P. 193-214.
13. Navarro V., Parker R., White K. L. A stochastic and deterministic model of medical care utilization // Health Serv. Res. — 1970. — Vol. 5, N 4. — P. 342-357.
14. van der Gaag J., Rutten F. F. H., van Praag B. M. S. Determinants of hospital utilization in the Netherlands // Health Serv. Res. — 1975. — Vol. 10. — P. 264-270.
15. Wilde J. Estimating multiple equation hybrid models with endogenous dummy regressors // Statistica Neerlandica. — 2004. — Vol. 58, N 3. — P. 296-312.
16. Multicentre randomized control trial comparing real time telermatology with conventional outpatient dermatological care: societal cost-benefit analysis / R. Wootton, S. E. Bloomer, R. Corbett et al. // British Medical Journal. — 2000. — Vol. 320. — P. 1252-1256.
17. Telemedicine to Iowa's correctional facilities: Initial clinical experience and assessment of program costs / S. Zollo, M. Kienzle, P. Loeffelholz, S. Seville // Telemedicine Journal. — 1999. — Vol. 5. — P. 291-301.

УДК 572:155.9:314

О. В. Філіпцова¹, канд. біол. наук, доц.,
О. Л. Луценко², канд. психол. наук,
Л. О. Атраментова², д-р біол. наук, проф.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИЧНОЇ, НЕПРЯМОЇ ТА ВЕРБАЛЬНОЇ АГРЕСИВНОСТІ У ПРЕДСТАВНИКІВ РІЗНИХ ПОКОЛІНЬ

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна,

²Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Харків, Україна

УДК 572:155.9:314

О. В. Филиппова¹, Е. Л. Луценко², Л. А. Атраментова²

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ, КОСВЕННОЙ И ВЕРБАЛЬНОЙ АГРЕССИВНОСТИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ПОКОЛЕНИЙ

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина,

²Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Харьков, Украина

Представлена оценка распределения норм физической, косвенной и вербальной агрессивности по тесту Басса — Дарки среди украинского населения. Мужчинам присуща большая физическая агрессивность, чем женщинам. У женщин наблюдается большая косвенная агрессивность в сравнении с мужчинами в молодом возрасте. По уровню вербальной агрессивности мужчины и женщины не различаются. Выявлена тенденция к снижению агрессивности с возрастом у мужчин и достоверное снижение разных видов агрессивности у женщин. Не обнаружено связи между показателем IQ и агрессивностью у населения Украины.

Ключевые слова: физическая, косвенная, вербальная агрессивность, IQ, Украина.

UDC 572:155.9:314

O. V. Filiptsova¹, O. L. Lutsenko², L. O. Atramentova²

PHYSICAL, INDIRECT AND VERBAL AGGRESSION RESEARCH IN DIFFERENT GENERATIONS

¹The National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine,

²The Kharkov National University named after V. N. Karazin, Kharkov, Ukraine

Physical, indirect and verbal aggression on Buss-Durkee questionnaire distribution among Ukrainian people is shown. Males have higher physical aggression than females do. Females of younger ages demonstrate higher indirect aggression in comparison with males. There is no differences on verbal aggression between males and females. The tendency for different aggression types decrease with age in males and significant decrease in females is revealed. No relationship between IQ and aggression among Ukrainian people is found.

Kew words: physical aggression, indirect aggression, verbal aggression, IQ, Ukraine.

Численні дослідження видатних етологів, антропологів і психологів — К. Лоренца, Е. Уїлсона, З. Фрейда, Р. Берона, Д. Річардсона [1] та ін., свідчать про те, що агресивність людини є видовою характеристикою і вродженою відповідною реакцією на потенційну погрозу. Інтерес до вивчення агресивності зумовлений низкою причин. Вважається, що саме ця особистісна риса лежить в основі багатьох видів кримінальної поведінки. Крім того, з агресивністю асоційовані різні особистісні властивості [1] та інтелект [2]. Фізіологічні та біохімічні дослідження агресивності свідчать про залучення великої кількості структур нервової й ендокринної системи у прояв даної характеристики [3–5].

У світових дослідженнях для визначення кількісних характеристик різних видів агресивності найбільш широко використовується тест Басса — Даркі [6]. Показники агресивності, отримані за його допомогою, використовуються у ге-

нетичному аналізі. Успадковуваність агресивності, як і інших кількісних ознак, має різне значення у різних популяціях і групах і змінюється залежно від умов середовища. Відомо, що агресивність може підсилюватися під впливом спостереження й імітації жорстокої поведінки інших людей (засоби масової інформації, телебачення) [7], демонстрації зброї [8], підвищення температури, прийому алкоголю і т. д. Показані міжпопуляційні та міжкультурні розбіжності рівнів різних видів агресивності, підкріплені археологічними й антропологічними даними. Відомо, що більша частота жорстоких злочинів спостерігається у культурах, де соціальні норми щодо використання агресивності менш виражені, зокрема, серед країн-переможниць у війнах.

Більшість робіт із психології та генетики агресивності виконані іноземними дослідниками. В Україні подібні дослідження відсутні, хоча ми вже підійшли до цієї проблеми впритул і прове-

ли аналіз світових популяцій щодо генетичних основ агресивності [9]. Крім того, немає норм агресивності для конкретного населення у разі застосування українськими дослідниками тестів на агресивність [10]. Інформація про власне населення потрібна широкому колу фахівців (вихователям, кримінологам, психіатрам, соціологам) для розв'язання конкретних практичних завдань. Результати подібних досліджень важливі й у теоретичному плані, тому що поповнять банк світових даних із цього питання.

Метою дослідження є вивчення популяційних розподілів і встановлення норм фізичної, непрямой та вербальної агресивності серед представників двох поколінь (молодого і середнього віку), а також аналіз статевих розходжень вказаних видів агресивності серед жителів урбанізованих популяцій східної України.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженнях взяли участь 900 жителів України. Збір даних проведено з урахуванням етичних вимог при роботі з людиною. Про досліджуваних отримана біологічно значуща та соціодемографічна інформація. Для оцінки фізичної, непрямой та вербальної агресивності використано тест Басса — Даркі [11], для оцінки рівня IQ — тест Айзенка [12]. Знайдено характеристики розподілів ($\bar{x}$, s). Зв'язок між ознаками, які розподілені нормально, оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Статистичний аналіз проведений з використанням критерію t . База даних сформована у програмі Microsoft Excel. Розрахунки виконано в програмах Microsoft Excel і Biostat.

Результати дослідження та їх обговорення

Для розрахунку середньопопуляційних характеристик фізичної, непрямой та вербальної агресивності були використані дані про індивідів, які не перебувають у спорідненні та не утворюють шлюбних пар. Перша група була сформована академічною молоддю (студенти вищих навчальних закладів і учні випускних класів, орієнтовані на отримання вищої освіти, абітурієнти) — «молодше покоління». Друга група складалася з усіх інших осіб, які також не перебувають у спорідненні та не утворюють шлюбних пар, але не належать до академічної молоді — «старше покоління». Обстежені були українцями (78 %), росіянами (16 %), а також представниками інших національностей (6 %).

У молодшому поколінні середній вік обстежених чоловіків становив 17,7 ($s = 1,8$), жінок — 17,6 ($s = 1,9$) років. Фізична агресивність вища для чоловіків, непряма — для жінок. За рівнем вербальної агресивності вірогідної різниці не спостерігалось. Усі ознаки розподілені нормально. Отримані норми для осіб молодого віку наводяться в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл показників фізичної, непрямой та вербальної агресивності (норми) серед осіб молодшого покоління

Показники	Чоловіки, n=54		Жінки, n=223		P
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	
Вік	17,7 $\pm$ 0,2	1,8	17,5 $\pm$ 0,1	1,9	>0,05
Фізична агресивність	5,2 $\pm$ 0,2	1,7	3,9 $\pm$ 0,1	1,9	<0,001
Непряма агресивність	4,3 $\pm$ 0,2	1,5	5,0 $\pm$ 0,1	1,4	<0,001
Вербальна агресивність	6,1 $\pm$ 0,3	2,3	6,6 $\pm$ 0,2	2,4	>0,05

Примітка. У табл. 1 і 2: n — кількість обстежених; $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ — середнє арифметичне та його статистична похибка; s — стандартне відхилення; P — рівень значущості.

Середній вік чоловіків старшого покоління дорівнював 40,9 ($s = 10,7$), жінок — 43,2 ($s = 8,8$) років. З табл. 2 видно, що у чоловіків рівень фізичної агресивності вищий, ніж у жінок. Щодо непрямой та вербальної агресивності, то у представників старшого покоління не визначено статевих відмінностей щодо їх вираженості. Усі види агресивності розподілені нормально. Норми для осіб старшого покоління подаються в табл. 2.

В усіх культурах також простежується більша фізична агресивність (нанесення тілесних ушкоджень) у чоловіків, у багатьох — більша непряма агресивність (поширення пліток, підриг іміджу, злі жарти) у жінок, тимчасом як вербальна агресивність (вираження негативних почуттів через сварки, словесні погрози) виражена в осіб протилежної статі приблизно однаковою мірою [13]. З еволюційної точки зору, феномен більшої фізичної агресивності у чоловіків пояснюється тим, що потенційно чоловік може стати батьком сотень, навіть тисяч дітей, тому для нього людське життя менш цінне, ніж для жінки, яка потенційно

Таблиця 2

Розподіл показників фізичної, непрямой та вербальної агресивності (норми) серед осіб старшого покоління

Показники	Чоловіки, n=51		Жінки, n=134		P
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	
Вік	40,9 $\pm$ 1,5	10,8	43,2 $\pm$ 0,8	8,8	>0,05
Фізична агресивність	4,6 $\pm$ 0,2	1,7	3,3 $\pm$ 0,1	1,7	<0,001
Непряма агресивність	4,5 $\pm$ 0,2	1,5	4,5 $\pm$ 0,1	1,4	>0,05
Вербальна агресивність	6,1 $\pm$ 0,3	2,5	5,6 $\pm$ 0,2	2,2	>0,05

но може народити лише кілька десятків дітей. З цього також випливає, що чоловіки більше конкурують за статус, пов'язаний з репродукцією, ніж жінки. Дійсно, жорстокість особливо висока серед молодих, неодружених і бідних чоловіків [14]. Існують теорії, які пояснюють застосування агресивності тривалою еволюцією людини, згідно з якою люди, які мають загальні гени, менш агресивні один до одного.

Аналіз даних щодо середніх значень різних видів агресивності свідчить про тенденцію до зниження її з віком. Але якщо для чоловічого населення про це зниження можна говорити лише як про тенденцію, то для жіночого — різниця в усіх трьох видах агресивності між особами молодшого та старшого покоління вірогідна ($P < 0,001$). Можливо, більш високі рівні агресивності в осіб молодого віку пов'язані з підвищеним вмістом у них стероїдних гормонів, що підтверджується даними багатьох досліджень [15]. Оскільки в Україні подібне дослідження проводиться вперше, ми не маємо можливості дати однозначну відповідь щодо онтогенетичних змін різних видів агресивності в досліджуваному населенні, оскільки вивчаємо представників різних поколінь, психічні характеристики яких формувалися в різних соціокультурних умовах. Так, для деяких світових популяцій показано, що непряма агресивність у жінок із віком зростає, що не простежено в наших дослідженнях. Також ми можемо висунути гіпотезу щодо більшої вираженості агресивності молодого покоління в зв'язку з гендерними особливостями, перерозподілом соціальних ролей та зростанням маскулінізації жінок, що призводить до підвищення у них агресивності.

Велике значення має не тільки агресивність, що виявляється окремою особою, але й агресивність, яка виявляється у групах, де анонімність й ослаблення пригнічення в нормі небажаної поведінки робить більш імовірним групову жорстокість. У таких групах руйнівні прояви агресивності можуть залежати від інтелектуального рівня осіб цих груп. У нашому дослідженні не виявлено кореляції між показником IQ та усіма трьома видами агресивності. Цей феномен також потребує подальшого вивчення, тому що низка даних свідчить про підвищення ймовірності скоєння жорстоких злочинів особами з низькими значеннями показника IQ, хоча це не завжди підтверджується. Припускається, що особи з низьким IQ, зокрема, діти, зазнають чималої фрустрації в розв'язанні повсякденних проблем, що, у свою чергу, призводить до зростання агресивності. Агресивність порушує взаємини з однолітками і вчителями, що тягне за собою погану успішність у школі, а значить, знижує можливості розвивати інтелектуальні здібності. Отже, низький IQ — шлях до агресії, а агресія потім погіршує інтелектуальний розвиток. Так, у лон-

гітюдному дослідженні показано, що агресивність у віці 8 років негативно корелює з IQ, а рівень агресивності у 8 років є більш прогностичним фактором, ніж IQ у цьому ж віці, інтелектуального функціонування в 30-літніх осіб. При близнюкових дослідженнях 19-місячних дітей встановлено негативний зв'язок ($r = -0,20$) між фізичною агресивністю і словниковим запасом дитини, і крім того, показана висока успадкованість фізичної агресивності [2]. Відсутність зв'язку між рівнем IQ у нашого населення та агресивністю може свідчити про однакову ймовірність використання агресивності людьми різного інтелектуального рівня за будь-яких умов, тобто відсутність пригнічувальної функції високого інтелекту на певні антисоціальні прояви.

Проведене дослідження є фрагментом великомасштабного психогенетичного проекту з вивчення особистісних і когнітивних ознак у населення України.

Висновки

1. Проведено оцінку розподілу норм фізичної, непрямої та вербальної агресивності за тестом Басса — Даркі серед українського населення.
2. Чоловікам притаманна більша фізична агресивність, ніж жінкам. У жінок спостерігається більша непряма агресивність порівняно з чоловіками в молодому віці. За рівнем вербальної агресивності чоловіки та жінки не розрізняються.
3. Виявлена тенденція до зниження агресивності з віком у чоловіків і вірогідне зниження різних видів агресивності у жінок.
4. Не виявлено зв'язку між показником IQ й агресивністю у населення України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бэрн Р., Ричардсон Д. Агрессия. — СПб.: Питер, 2001. — 352 с.: ил.
2. *Physical Aggression and Expressive Vocabulary in 19-Month-Old Twins* / G. Dionne, R. Tremblay, M. Boivin et al. // *Developmental Psychology*. — 2003. — Vol. 39, N 2. — P. 261-273.
3. *The Expression of Social Dominance Following Neonatal Lesions of the Amygdala or Hippocampus in Rhesus Monkeys (Macaca Mulatta)* / D. G. Amaral, P. Bauman, W. A. Lavenex et al. // *Behavioral Neuroscience*. — 2006. — Vol. 120. — P. 749-760.
4. Cocaro E. F., Siever L. J. Pathophysiology and treatment of aggression // *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*; K. Davis, D. Charney, J. Coyle et al., eds. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 1709-1723.
5. *Blunted prefrontal cortical 18-fluorodeoxyglucose positron emission response to metachloro-phenylpiperazine in impulsive aggression* / A. S. New, E. A. Hazlett, M. S. Bushsbaum et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 51, N 7. — P. 621-629.
6. *The Aggression Questionnaire: A Validation Study in Student Samples* / A. Garcia-Leon, G. Reyes, J. Vila et al. // *The Spanish Journal of Psychology*. — 2002. — Vol. 5, N 1. — P. 45-53.
7. *Longitudinal Relations Between Children's Exposure to TV Violence and Their Aggressive and Violent Behavior in Young Adulthood: 1977-1992* / L. R. Huesmann, J. Moise-Titus, Ch.-L. Podolski, L. D. Eron // *Developmental Psychology*. — 2003. — Vol. 39, N 2. — P. 201-221.

8. *Individual differences in knowledge structures and priming: The weapons priming effect in hunters and nonhunters* / B. D. Bartholow, C. A. Anderson, N. L. Carnagev, A. J. Benjamin // *Journal of Experimental Social Psychology*. — 2005. — Vol. 41. — P. 48-60.

9. *Атраментова Л. О., Філіпцова О. В.* Генетичний аспект агресивності людини: стан проблеми // *Експерим. і клініч. медицина*. — 2006. — № 3. — С. 114-118.

10. *Шустикова М. В.* Оцінка впливу ступеня екзогамії на схильність до різних форм агресії // *Біологія: від молекули до біосфери: Збірник матеріалів Першої наук. міжнар. конф. студентів, аспірантів і молодих учених*. Харків, 21-23 листопада, 2006. — № 3. — С. 114-118.

11. *Психологические тесты. В 2-х т.* / Под ред. А. А. Карелина. — М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2002. — Т. 1. — 312 с.: ил.

12. *Айзенк Г.* Супертесты IQ. — М.: Изд-во ЭКСМО-Пресс, 2002. — 208 с.

13. *Hines D. A., Saudino K. J.* Gender Differences in Psychological, Physical, and Sexual Aggression Among College Students Using the Revised Conflict Tactics Scales // *Violence and Victims*. — 2003. — Vol. 18. — P. 197-217.

14. *McElliskem J. E.* Affective and Predatory Violence: a Bimodal Classification System of Human Aggression and Violence // *Aggression & Violent Behavior*. — 2004. — Vol. 10. — P. 1-30.

15. *Choi P., Cowan D., Parrott A. C.* High-Dose Anabolic Steroids in Strength Athletes: Effects Upon Hostility and Aggression // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. — 2004. — Vol. 5. — P. 349-356.

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 порушен-

ня 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 матеріа-

лів, розміщених 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 розміщено 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 кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

9. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

10. Статті, відслані авторам для виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

11. Статті треба надсилати за адресою:

Редакція журналу «Інтегративна антропологія», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

12. З усіма питаннями і за додатковою інформацією слід звертатися за телефонами:

+38-(0482) 23-54-58

+38-(0482) 23-29-63

+38-(0482) 23-49-59

Редакційна колегія

THE RULES OF MANUSCRIPT PREPARATION for the journal “Integrative anthropology”

Editorial Board considers only the articles being up to the journal thematics and the following requirements.

1. The article is sent to Editorial Board in two copyrights with signatures of all authors. It is accompanied by the directive to Editorial Board with a signature of the director and a stamp of the establishment. The authors of our country have to give conclusions of experts allowing an open publication as well as information about the authors with indication of surname, name and patronymic (in full), scientific rank, working place, post, address, phone and fax numbers. If the materials which are intellectual property of some organizations and have never published before are used in the article, the author should take a permission of each of these organizations on the publication.

It is obligatory to send the computer version of the article on a disket, a disk CD ROM or IO Mega ZIP in two copies.

The authors should indicate the name of a chapter to which the article is sent. The main chapters of the journal are following: “Lectures of Nobel prize winners”, “Methodology of integrative processes”, “Onto- and phylogenesis”, “Genetic aspects of biology and medicine”, “Cloning: medicine, ethics, law”, “Reproduction. Medical, ethic, and social problems”, “Problems of bioethics”, “Pathological states and modern technologies”, “Intellect: problems of formation and development”, “Social and ecological aspects of person’s existence”, “Person and society”, “Philosophical problems of gerontology and geriatrics”, “Person and Universe”, “Life

and death: unity and opposites”, “Discussions”, “Bookshelf”, “Letters to Editorial Board”.

2. The articles ordered by Editorial Board of the journal are published first of all. The articles, which have been already printed in other editions, as well as the works which after the essence are processing of the articles published before and do not contain a new scientific material or new scientific comprehension of the known material, are not considered. For the violation of this condition full responsibility rests with the author.

3. The working languages of the journal are Ukrainian, Russian, and English.

4. Requirements to the articles depending on category.

The material of a **research article** with general volume of up to 8 standart pages should be as following:

- a) code UDC;
- b) surname and initials of an author (authors), scientific rate;
- c) the heading of the article;
- d) the full name of the establishment where the article is done;
- e) the set of a problem in general and its connection with scientific or practical tasks;
- f) analysis of last researches and publications referring to which the author begins solving of the problem;
- g) enlightening of not solving parts of the general problem the article is devoted to;
- h) the aims of the article;
- i) presentation of the main research information with entire grounding of recieved scientific results;
- j) the research conclusions and perspectives of further work in this branch;
- k) literature — no more than 15 references.
- l) 2 abstracts in article's and English languages (volume up to 800 printed letters) according to the following scheme: code UDC, initials and author's surname, the heading of the article, abstract's text, key words (no more than 5).

Problem article (general volume is up to 10 pages) shows the author's point of view to the actual problems. Structure of the article is as the author thinks the best. If the volume is more, it is necessary to submit it to Editorial Board's approval.

Review article should be with general volume up to 12 pages. References are no more than 40 items.

Letters (general volume is up to 1.5 standart pages) discuss the material published in “Integrative Anthropology” or other issues.

Reviews (general volume is up to 2 standart pages) present an information about new books, CD-ROM, exhibitions and films in interest of the journal.

Notes: general volume contains all the publication elements, i.e. headings, an article or a message, references, abstracts, key words, tables (no more than three), graphical data (no more than 2 drawings or fotos), except the information about authors. The papers containing pictures, tables and so on are expelled from general counting.

5. Text is printed on a standard paper of A4 format (width of fields: from the left, above and below — 2 cm, from the right — 1 cm), a page should contain no more than 32 lines with 64 signs in each.

The SI (System International) should be used in the articles.

Text should be sent in Times New Roman (Times New Roman Cyr), 14 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

ІНТЕГРАТИВНА 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