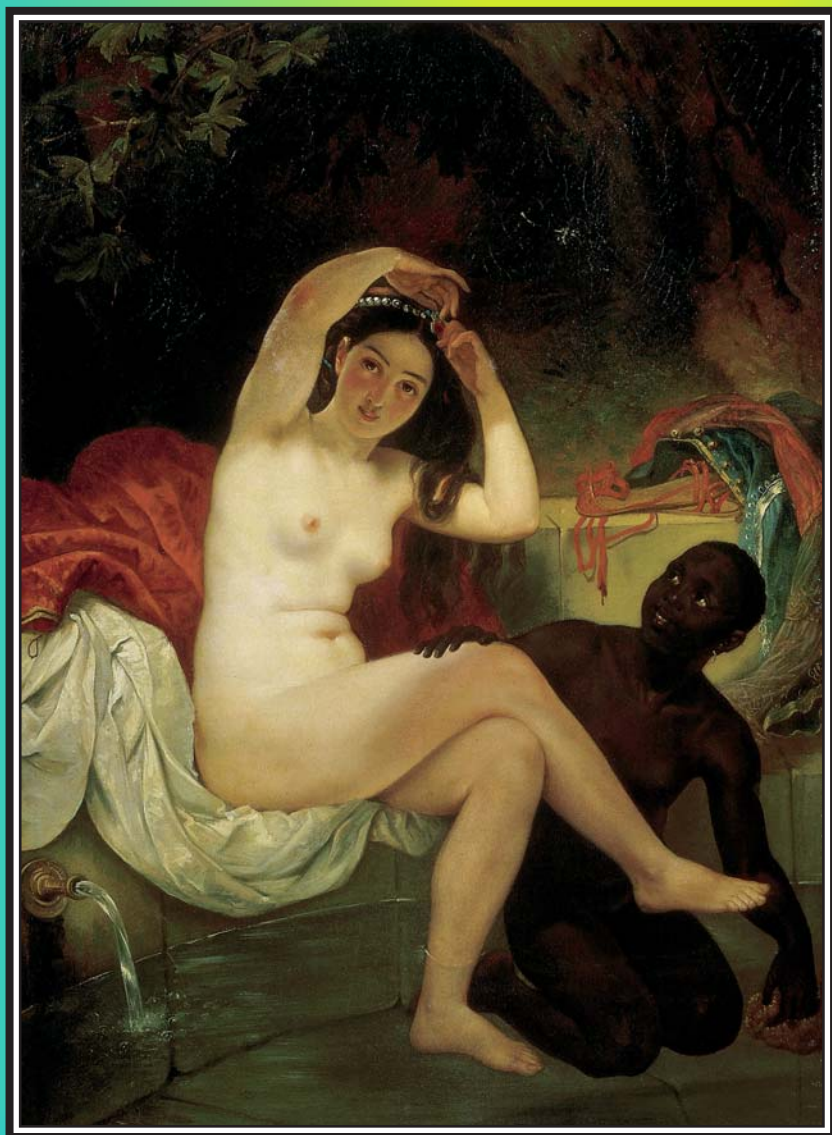


Міжнародний медико-філософський журнал

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY
International Medical and Philosophical Magazine



№ 1 (17)
2011



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

Засновник

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

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

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв
О. К. Асмолов
Ю. І. Бажора (*заст. гол. редактора*)
В. С. Бітенський
Л. С. Годлевський
Т. В. Дегтяренко
І. В. Єршова-Бабенко
В. Й. Кресюн
О. О. Мардашко
С. П. Пашолок (*відповідальний секретар*)
В. І. Подшивалкіна
І. Й. Сейфуліна

Редакційна рада

Ольга Астаф'єва (*Росія*)
Олена Вальдман (*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*)
Деніс Уїтлі (*Велика Британія*)
Рольф Цинкернагель (*Швейцарія*)
Євген Чазов (*Росія*)
Віктор Чупіна (*Румунія*)

Зміст

Contents

*Генетичні аспекти
біології та медицини*

*Genetic Aspects of
Biology and Medicine*

- | | | |
|---|---|--|
| В. П. Пішак, С. П. Польова,
Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова
Туберкульоз: генетичні аспекти взаємодії
організму людини і <i>M. tuberculosis</i>
(огляд літератури та власні дослідження) | 4 | V. P. Pishak, S. P. Polyova,
Yu. I. Bazhora, M. M. Tchesnokova
Tuberculosis: Genetic Aspects of Human Organism
and <i>M. tuberculosis</i> Interaction
(Literature Review and Own Researches) |
|---|---|--|

- | | | |
|--|----|---|
| В. Г. Марічереда
Роль генетичних факторів
у регуляції пологової діяльності | 11 | V. G. Marichereda
Role of Genetic Factors in
Regulation of Labor Activity |
|--|----|---|

*Методологія
інтегративних процесів*

*Methodology of
Integrative Processes*

- | | | |
|--|----|--|
| І. В. Єршова-Бабенко
Концептуальні моделі психосинергетики:
концепція просторово-часового
осьового центрування психіки,
головного мозку й особистості
(на прикладі високошвидкісної травми
з дифузним ушкодженням) | 16 | I. V. Yershova-Babenko
Conceptual Models of Psychosynergetics:
Conception of Spatio-Temporal Axial
Centration of Psyche, Brain and
Personality
(on Example of High-Speed Trauma
with Diffusional Injury) |
|--|----|--|

- | | | |
|--|----|---|
| І. С. Добронравова
Розуміння часу після Пригожина | 33 | I. S. Dobronravova
Understanding of Time after Prigozhin |
|--|----|---|

*Репродукція. Медичні, етичні
та соціальні проблеми*

*Reproduction. Medical, Ethic and
Social Problems*

- | | | |
|--|----|--|
| Г. С. Манасова
TORCH-інфікування як фактор ризику
розвитку остеопатій у вагітних | 38 | G. S. Manasova
TORCH-Infection as a Risk Factor of
Osteopathia Development in Pregnant Women |
|--|----|--|

Проблеми біоетики

В. І. Задорожна, А. Ф. Фролов,
Г. В. Мойсеева
Питання біоетики
в проблемі імунoproфілактики 43

Problems of Bioethics

V. I. Zadorozhna, A. F. Frolov,
G. V. Moyseyeva
Bioethics Questions in
Immunoprevention

*Патологічні стани
і сучасні технології*

Д. Н. Уїтлі
Поліпшення ефективності
комбінованої терапії раку 47

*Pathological States and
Modern Technologies*

D. N. Wheatley
Improving the Efficacy of
Combination Therapy in Cancer

О. А. Цімейко, Е. З. Аббасзаде,
В. В. Мороз, І. І. Скорохода, Н. Шахін
Внутрішньочерепні крововиливи
у результаті розриву аневризм
переднього напівкільця артеріального кола
головного мозку 55

O. A. Tsimeyko, E. Z. Abbaszade,
V. V. Moroz, I. I. Skorokhoda, N. Shakhin
Intraventricular Hemorrhages as a Result of
Rupture of Aneurysms of
Anterior Circulation of Arterial Circle
of the Brain

Н. В. Корандо, С. П. Польова,
А. В. Семеняк
Психологічна характеристика
особливостей вагітних,
хворих на туберкульоз легень 58

N. V. Korando, S. P. Polyova,
A. V. Semenyak
Psychological Characteristics
of Peculiarities in Pregnant Women
Suffering from Pulmonary Tuberculosis

І. В. Погоріла
Вплив похідного пептидамідобензофенону
та діазепаму на поведінку
активного уникнення шурів
у післясудомному періоді 61

I. V. Pogorila
Effects of Derivative of Peptideamidobenzophenone
and Diazepam on the Behavior of
Active Avoidance in Rats in the Period after
the Seizure Fit

М. Р. Баязітов, Л. С. Годлевський,
А. В. Ляшенко
Дисторсія та хроматична аберація
як фактори діагностичної інформативності
лапароскопічних зображень 64

M. R. Bayazitov, L. S. Godlevsky,
A. V. Lyashenko
Distorsion and Chromatic Aberration as
Factors of Diagnostic Informativity of
Laparoscopic Images

Ю. В. Думанський, А. О. Аніщенко
Безпосередні та віддалені результати
ендолімфатичної терапії
уротеліального раку нирки 69

Yu. V. Dumansky, A. O. Anishchenko
Immediate and Late Results of
Endolymphatic Therapy
of Urothelial Cancer of the Kidney

Людина і суспільство

О. Л. Холодкова, О. І. Білявський
Відомий анатом, талановитий педагог
і громадський діяч Ігор Іванович Ільїн 73

Person and Society

O. L. Kholodkova, O. I. Bilyavsky
A Famous Anatomist, Talented Teacher and
Public Man Igor Ivanovich Ilyin

К. К. Васильєв
До 135-річчя з дня народження
Миколи Дмитровича Стражеска
(1876–1952) 76

K. K. Vasylyev
To 135th Anniversary of
Mykola Dmytrovych Strazhesko's Birthday
(1876–1952)

В. В. Суслов, О. О. Тарабрін V. V. Suslov, O. O. Tarabrin
До 100-річчя з дня народження To 100th Anniversary of
професора Лотара Дітхельма 80 Professor Lotar Dithelm's Birthday

Правила оформлення статей The Rules of Manuscript Preparation
для журналу «Інтегративна антропологія» 82 for the Journal "Integrative Anthropology"

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 6 від 24.02.2011 р.

До відома авторів!

Постановою Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 р. журнал «Інтегративна антропологія» включено до переліку видань, в яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини.

© Інтегративна Антропологія, 2011

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. Фашевська, К. М. Цвигун Художній редактор О. А. Шамшуріна Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет В. М. Попов, О. А. Шамшуріна, А. В. Попов Поліграфічні роботи І. К. Каневський
Журнал зареєстровано у Державному комітеті інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 4802 . Передплатний індекс 08210. Підписано до друку 31.03.2011. Формат 60x84/8. Папір письмовий. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 150. Зам. 1483. Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001.	

УДК 579.873.21:579.25]:577.2.08

В. П. Пішак¹, д-р мед. наук, проф.,
С. П. Польова²,
Ю. І. Бажора², д-р мед. наук, проф.,
М. М. Чеснокова²

ТУБЕРКУЛЬОЗ: ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОДІЇ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ І *M. TUBERCULOSIS* (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 579.873.21:579.25]:577.2.08

В. П. Пишак¹, С. П. Полевая², Ю. И. Бажора², М. М. Чеснокова²
ТУБЕРКУЛЕЗ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА И *M. TUBERCULOSIS*
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

¹Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина,

²Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В обзоре проанализированы данные литературы, касающиеся роли генетических факторов заболеваемости туберкулезом, а также значение особенностей генотипа *M. tuberculosis* в тяжести течения заболевания и чувствительности возбудителя к противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: генетические факторы туберкулеза, молекулярная генетика, микобактерии туберкулеза.

UDC 579.873.21:579.25]:577.2.08

V. P. Pishak¹, S. P. Polyova², Yu. I. Bazhora², M. M. Tchesnokova²
TUBERCULOSIS: GENETIC ASPECTS OF HUMAN ORGANISM
AND *M. TUBERCULOSIS* INTERACTION
(LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCHES)

¹The Bukovinian State Medical University, Tchernivtsi, Ukraine,

²The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The review analyses data concerning the role of genetic factors in predisposition to tuberculosis, and role of peculiarities of *M. tuberculosis* genotype in severity of the disease and response to anti-tuberculosis therapy.

Key words: genetic factors of tuberculosis, molecular genetics, tuberculosis micobacteria.

Захворюваність на туберкульоз у світі зростає приблизно на 1,1 % щороку, а кількість випадків — на 2,4 %. Хвороба залишається однією з десяти причин смертності на планеті. Проте проникнення в організм *M. tuberculosis* — не єдина умова для розвитку захворювання. Незважаючи на поширеність інфікованості людської популяції мікобактеріями туберкульозу (МБТ), хвороба впродовж життя виникає в 5–10 % людей. Крім виняткового епідеміологічного значення, специфічна туберкульозна інфекція має негативний вплив на репродуктивну функцію як чоловіків, так і жінок [1–3]. А звідси виникають проблемні питання щодо демографічного стану суспільства.

У вагітних, хворих на туберкульоз, незаперечно доведена участь генетичних чинників як у перебігу вагітності, так і активності туберкульозного процесу. Існує чимало доказів важливості генетичної компоненти і в рівні сприйнятливості

до туберкульозу та характері перебігу захворювання. Це явище підтверджено конкордантністю виникнення туберкульозу в монозиготних близнюків щодо дизиготних близнюків.

Один із провідних механізмів розвитку туберкульозної інфекції, особливо у вагітних, — порушення міжклітинної регуляції імунного реагування та розвиток імунної недостатності. В основі змін суттєва роль належить генетичному дисбалансу та спадковій схильності до виникнення та розвитку цього захворювання.

Завдяки різноплановим дослідженням з'ясовано участь генів головного комплексу тканинної сумісності людини (HLA) у розвитку репродуктивних порушень і формуванні імунної відповіді при туберкульозній інфекції.

З розвитком молекулярної біології з'явилася можливість проводити типування генів HLA-системи, найбільш поліморфної у геномі людини

системи, яка здатна утворювати мільйони варіантів генотипів. Це угруповання генів, компактно розташованих на короткому плечі хромосоми 6, з кодомінантним типом успадкування. Відомо, що гени HLA II класу, зокрема *HLA-DRB1*, спричиняють чутливість або резистентність до інфікування *M. tuberculosis* [4].

З'ясовано, що варіанти генів HLA асоційовані з розвитком репродуктивних невдач автоімунного генезу від звичного невиношування вагітності, невстановленої безплідності, завершуючи раннім припиненням функції яєчників. Ці варіанти гена *DRB1* асоційовані зі становленням автоімунного процесу в цілому [1], з одного боку, і є одними з найпоширеніших серед людських популяцій — з другого.

Концепція генетичної схильності до туберкульозу в різних популяціях набуває все більшого наукового підтвердження. Так, А. Л. Поспелов (2010) [5], обстеживши 118 осіб тувинської національності з Республіки Тува РФ, довів, що одиничні нуклеотидні заміни гена *NRAMP1* (*INT4* і *D543N*) і один *SNP* гена *IFN-γ* переважають у здорового контингенту Європейської частини Росії. Відсутність подібних алельних варіантів у осіб тувинської популяції вказують на підвищену чутливість до *M. tuberculosis* у цій популяції.

Нами [6] досліджено роль різних варіантів гена *DRB1* за 14 специфічностями у вагітних, хворих на туберкульоз, обтяжений залізодефіцитною анемією. Якщо у вагітних за умов залізодефіцитної анемії переважали алелі *DRB1**, *B1*7*, *B1*11*, *B1*13* і *B1*15*, то поєднання туберкульозу та залізодефіцитної анемії у пацієнток супроводжувалося зовсім іншими варіантами алелей: *DRB1*4* (11 %) і *B1*16* (20 %), що не властиво вагітним із залізодефіцитною анемією. Крім того, статистично вірогідно зростала частота генотипів, до яких входили варіанти *DRB1*1* і *B1*11*, а частота генотипів, що містили варіанти *DRB1*7*, *B1*13* і *B1*15*, навпаки, знижувалася. Очевидно, що різні форми генотипу *DRB1* асоційовані з розвитком туберкульозу.

Отже, у жінок, яким властиві такі поліморфні варіанти гена *HLA-DRB1*, як *B1*4*, *B1*12* і *B1*16*, зростає чутливість до *M. tuberculosis*, що становить загрозу за умов залізодефіцитної анемії на фоні вагітності.

Одним із кроків у вирішенні питань клінічної варіабельності та відповіді на інфікування різними штамами *M. tuberculosis* є проведення експериментальних досліджень. Спроби генетичного аналізу чутливості та резистентності лабораторних мишей лінії A/Sn та I/St показали, що успадкування зазначених ознак має складний, полігенний характер. А перебіг інфекції корелює з високою експресією в легенях генів прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, хемокінів CCL3, CCL4, CXCL2 й імунорегуляторного цитокіну IL-11 [7;

8]. Аналіз експресії генів у макрофагах мишей I/St і A/Sn показав, що макрофаги I/St мишей відрізняються від макрофагів мишей A/Sn більш високою експресією IL-1β, дещо нижчою експресією TNF-α, а також істотно вищою експресією генів IL-11, gp 130, IL-11Rα [9]. Крім того, виявлено вірогідне зчеплення чутливості до *M. tuberculosis* у самок мишей з трьома різними локусами, розташованими на 3, 9 і 17-й хромосомах. На великій когорті тварин-нащадків від схрещування (A/Sn x I/St) F₂ підтверджено не тільки їх високу чутливість до *M. tuberculosis*, але і переважаючий відсоток загибелі від інфекції, що зумовлено локусами, розташованими в проксимальній частині G хромосоми і центральній частині 17-ї хромосоми. Найбільш сильне зчеплення з чутливістю до МБТ спостерігали у хромосомі 9.

Секвенування гена *NRAMP1* у чутливих до *M. tuberculosis* мишей I/St показало, що вони мають алель резистентності до цього патогену.

Цікаво, що при схрещуванні мишей C57BL/B₆ (резистентні до МБТ) і C3HeB/Fe₂ (чутливі до МБТ) у F₂ та їх нащадків картовано локус у центральній частині хромосоми 1, який контролює тяжкість перебігу туберкульозу, викликаного *M. tuberculosis*. У хромосомі 1 локалізовано ген *Bcg*, який контролює рівень природної резистентності до внутрішньовенного зараження низькими дозами *M. bovis* (*BCG*) [10]. Відомо два алельних стани цього гена: *Bcg^s* (чутливий) та *Bcg^r* (резистентний). Після зараження 10⁴ КУО *M. bovis* (*BCG*) із селезінки мишей з *Bcg^s* висівали на 3–4 порядки більше мікобактерій, ніж із селезінки мишей з *Bcg^r* [11; 12].

Відмінності в генотипах корелюють із відмінностями у вірулентності мікобактеріальних штамів. Очевидно, макрофаги легень як «компонент єдиної для всього організму системи моноклеарних фагоцитів, що забезпечують місцеві і загальні механізми структурного гомеостазу» [13; 14], у різних ліній мишей характеризуються певним, генетично детермінованим, профілем експресії прозапальних чинників, які впливають на перебіг туберкульозного процесу [9]. У структурі геному *M. tuberculosis* виявлено 8 генів, що кодують чинник, який спричинює колонізацію макрофагів (macrophage-colonizing factor) [15].

У дослідженнях на мишах, інфікованих штамми різних генетичних родин, показано, що бактерії родини *Beijing* розмножуються в легенях активніше, спричиняють ранню та масивну пневмонію і смерть [16]. При цьому у мишей спостерігається спочатку висока, хоч і скороминуща, експресія TNF-α й iNOS, що припускає ефективну активацію макрофагів на ранній стадії інфекції. Проте IFN-γ продукується пізно та слабо, що може свідчити про швидку інактивацію макрофагів, які стимулюють Th1 клітини недостатньо ефективно для припинення розмноження бактерій. Також спостерігається зміна експресії ци-

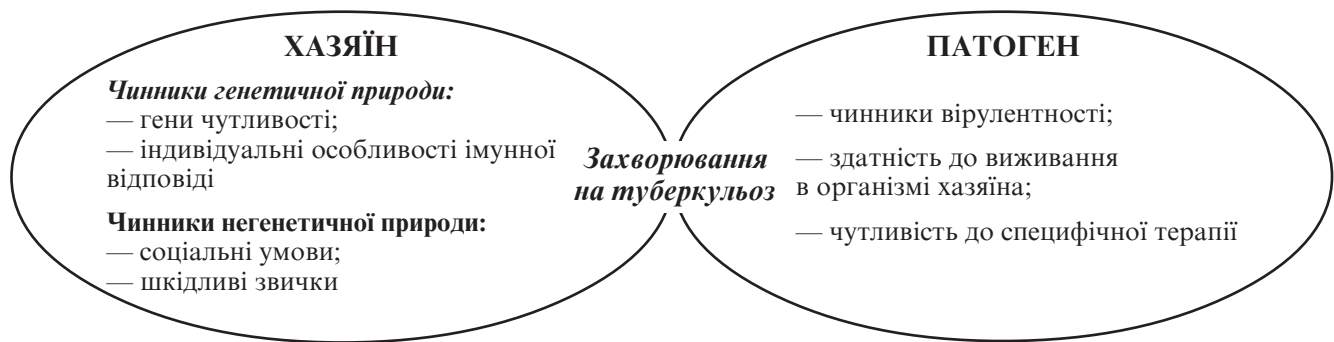


Рис. 1. Чинники, що визначають наслідки інфікування організму людини *M. tuberculosis*

токінів зі зниженням продукції IL-2, що відповідає за активацію макрофагів і запуск синтезу IFN- γ , зменшення продукції TNF- α , підвищення експресії IL-10, який гальмує імунну відповідь, пригнічуючи синтез інтерферонів [17]. Такий баланс цитокінів пояснює зниження рівня IFN- γ , який є не тільки активатором макрофагів, але й антагоністом IL-4. Для IL-4 характерні гальмування Th1 імунної відповіді й індукція проліферації та диференціювання Th2 клітин, тобто менш ефективного при туберкульозі типу імунної відповіді (рис. 1).

Дослідження рівня цитокінів у хворих на легеневий туберкульоз людей, інфікованих штамами *Beijing* і штамами інших родин, не показали істотних відмінностей між рівнями IFN- γ , IL-2, IL-18 [18]. Розбіжність між отриманими результатами може бути пов'язана з видовими особливостями імунної відповіді (у мишей найважливішу роль відводять реактивному кисню і радикалам азоту, тимчасом як у людини великого значення набувають перфорин у поєднанні з гранулізином) [19], а також із відмінностями між вірулентністю штамів усередині родини [20]. Не можна також виключити можливість, що при невеликій кількості обстежених хворих істотним фактором виявились індивідуальні особливості імунної відповіді (лінії мишей характеризуються високим рівнем гомозиготності).

Особливості збудника, що зумовлюють такий результат інфікування, поки що остаточно не ідентифіковані, але активно вивчаються потенційні кандидати, одним із яких є фенольний гліколіпід PGL-tb, що продукується гіпервірулентними для мишей штамами *Beijing* (W4, W10, W210). У дослідженнях *in vitro* він пригнічує виділення протизапальних цитокінів макрофагами, а делеція генної ділянки *pks* 1–15, необхідної для синтезу PGL-tb, призводить до зникнення гіпервірулентного фенотипу [21].

Значний досвід учених і лікарів практичної охорони здоров'я свідчить про те, що при дослідженні такої складної інфекції, як туберкульоз, для виявлення ключових аспектів взаємодії паразита і хазяїна та створення нових засобів лікування і профілактики необхідний системний підхід [22].

Нові можливості надала геноміка і наступні «оміки» для вивчення багатьох біологічних, середовищних і соціальних аспектів туберкульозу. Важливу інформацію у виявленні значущих щодо туберкульозу мутацій може дати сканування геному людини. На аналізі сукупності РНК-транскриптів ґрунтується транскриптоміка (РНК-секвенування). Цей сучасний метод швидко розвивається і дозволяє вивчати як клітини хазяїна, так і патогену. Так, РНК-секвенування дозволило виявити малі регуляторні РНК у *M. tuberculosis* [23; 24].

Комплексна взаємодія факторів зовнішнього середовища, вірулентності патогену та генетично зумовлених особливостей імунної відповіді, що розвивається внаслідок інфікування, становить основу патогенезу туберкульозної інфекції. Результат цієї взаємодії визначає наслідки інфікування: від спонтанного вилікування на ранньому етапі інфекційного процесу без імунологічних і рентгенологічних слідів до розвитку тяжких форм туберкульозу (рис. 2).

Недостатньо з'ясованим залишається питання про ступінь залежності патогенезу туберкульозу від особливостей інфекційного агента, незалежно від особливостей хазяїна. До активного впровадження методів молекулярно-генетичного типування вважали, що мікобактерії туберкульозу є генетично висококонсервативною групою з дуже обмеженим спектром фенотипних відмінностей, які можуть впливати на патогенез. Однак з'ясували,



Рис. 2. Особливості формування імунної відповіді при туберкульозі у мишей, інфікованих штамами *M. tuberculosis* родини *Beijing*

що сукупність циркулюючих штамів мікобактерій характеризується значною варіабельністю з наявністю високо- та маловірулентних штамів, які поєднані у різні родини на підставі генетичних особливостей.

З середини 80-х років XX ст. проведені численні дослідження з вивчення геному мікобактерій туберкульозного комплексу — *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* і *M. microti*. Переважна більшість випадків туберкульозу (майже 90 %) обумовлена *M. tuberculosis*. Визначена повна послідовність геномів *M. leprae* та двох штамів *M. tuberculosis*, зокрема лабораторного штаму H37Rv і клінічного ізоляту з високою вірулентністю CDC1551.

Розшифрування геному *M. tuberculosis* завершено в 1998 р. Він містить близько 4000 рамок зчитування, які кодують білки та 4 411 529 п. н., 65,6 % яких становлять гуанін і цитозин. Після розшифрування геному H37Rv [25] визначено функцію близько 40 % генів і доведено ймовірні функції ще 20 % із них [26]. Однією з особливостей геному *M. tuberculosis* є присутність генів, що багаторазово дублюють функціонування ключових ферментних систем. Доведено, що мікобактерія синтезує всі необхідні складові для обміну речовин: незамінні амінокислоти, вітаміни, ферменти і кофактори. Тут містяться гени, що забезпечують обмін ліпідів, гліколіз, цикл трикарбонових кислот і гліоксилатного шляху. Два гени кодують гемоглобіноподібні білки, які забезпечують уловлювання надлишку кисню. Генний апарат *M. tuberculosis* сприяє швидкій адаптації мікроорганізму до різких змін довкілля [25]. Зокрема гени, що розташовані в ділянках геному RD-1 (region of difference), RD-2 і RD-3, причетні до синтезу білків, пов'язаних із патогенністю та вірулентністю. Так, RD-1 — це ділянка ДНК, відсутня в авірулентного БЦЖ штаму, утворена 9500 п. н. і містить 9 генів, у тому числі важливі гени вірулентності, що відповідають за ESX-1 систему протейнової секреції, антигени ESAT6 і CFP10, які знижують імунну відповідь хазяїна.

Залишаються без відповіді питання: скільки генів бере участь у контролі захворювання та як вони розташовані у геномі?

А. П. Лиманский і соавт. [27] вважають, що геном штаму H37Rv містить 50 шпилькових структур, утворених інвертованими повторами. Довжина кожного з них коливається в межах від 11 до 28 п. н., розмір окремої петлі становить 4–5 нуклеотидів. У геномі високівірулентного штаму CDC1551 розташовано 47 шпилькових структур. Довжина таких інвертованих повторів становить 48–62 п. н., в яких шпилькові структури повністю збігаються з геномом штаму H37Rv. Однак у геномі CDC1551, на відміну від H37Rv, на 5'-кінці розташована високостабільна шпилька довжиною в 58 п. н. Вважають, що остання спричиняє різний ступінь стабілізації РНК-транскриптів

M. tuberculosis, а це є однією з причин різної вірулентності штамів.

Мікобактерії, що належать до туберкульозного комплексу, генетично досить консервативні; їм властиві ідентичні нуклеотидні послідовності гена 16S РНК, і вони на 99,9 % гомологічні на генетичному рівні. Основним джерелом їх генетичного поліморфізму є мобільні генетичні елементи (IS-елементи, профаги), різні елементи, що повторюються (DR, MIRU) та делеції. Як маркери для вивчення генетичних перебудов *M. tuberculosis* переважно використовують аналіз поліморфізму довжин фрагментів рестрикції хромосомної ДНК, гібридизованих зондом гомологічних до правого плеча IS6110 елемента [28], ДНК-поліморфізм хромосомного локуса прямих повторів (DR) [29], варіабельні тандемні послідовності, що повторюються (VNTR) [30], поліморфну збагачену G-C повторами послідовність (PGRS) [31], споліготипування (спейсер-олігонуклеотидне типування) [32].

Патогенність мікобактерій туберкульозу пов'язана, у першу чергу, зі здатністю виживати в макрофагах та індукувати гіперчутливість сповільненого типу. Різні за генотипом штами *M. tuberculosis* стимулюють дещо відмінну імунну відповідь. Це, у свою чергу, визначає відмінності у патогенезі, отже, і в клінічних проявах захворювання. Так, у різних штамів *M. tuberculosis* виявлена різна експресія 527 генів (15 % від загальної кількості досліджених) [33], зокрема генів Т-клітинних антигенів, ліпідного метаболізму, сімейства PE/PPE тощо. Вивчення кореляції між генотипом штаму та патогенезом, клінічними проявами й епідеміологічними характеристиками захворювання є перспективним напрямком сучасних досліджень [34].

Методи молекулярної епідеміології дали також нові можливості для встановлення асоціації між генотипом збудника й особливостями клінічного перебігу захворювання, вивчення чинників ризику трансмісії медикаментозно резистентних штамів і штамів із підвищеною патогенністю. Несприятлива епідеміологічна ситуація з туберкульозу залежить від поширеності, у першу чергу, штамів генетичної родини *Beijing (W)* [35].

Поширеності різних варіантів генотипів *M. tuberculosis* у людських популяціях сприяють неконтрольовані міграційні процеси, селекція мутантних мікобактерій, що спонтанно виникають у процесі лікування хворих на туберкульоз, первинне інфікування резистентними мутантними мікобактеріями або комбінування обох причин.

Дуже важливим моментом патогенезу є виживання збудника в організмі хазяїна. *M. tuberculosis*, що знаходиться у гранульомі хазяїна, потрапляє у гіпоксичні анаеробні умови. Нестача кисню (як і NO) спричинює експресію групи генів (регулон із 48 генів), контрольованих фактором транскрипції DosR. Ці гени беруть участь у забезпеченні анаеробного дихання та ліпідно-

го метаболізму і необхідні на стадії латентної інфекції, а також, ймовірно, хронічної фази активного туберкульозу [36].

У мікобактерій *Beijing* відмічена підвищена експресія багатьох із цих генів — аж до 50-разової різниці в базовому рівні транскрипції порівняно з *M. tuberculosis* інших родин [37]. Мікобактерії родини *Beijing* також здатні активно акумулювати тріацилгліцериди (TAG), які при нестачі поживних речовин гідролізуються, забезпечують мікобактерії вуглецем й енергією як за відсутності кисню, так і у разі агресивної імунної відповіді хазяїна [38]. Ген ферменту TAG-синтази входить до складу DosR регулону, вміст транскрипту цього гена в стандартних умовах культивування у штамів *Beijing* у 10 разів більший порівняно з іншими родинами [37]. Здатність до нагромадження TAG в умовах, коли збудники інших родин їх не нагромаджують, дає родині *Beijing* додаткові переваги при трансмісії та персистенції в організмі хазяїна, що може пояснити зв'язок інфікування штамми *Beijing* із невдалим лікуванням і рецидивами туберкульозу [39; 40].

В. В. Ніколаєвським і співавт. (2004) [41] уперше на Півдні України проведено молекулярно-епідеміологічні дослідження штамів збудника туберкульозу. Доведено, що розповсюдженість найнебезпечніших в епідеміологічному відношенні штамів родини *Beijing* (*W*) для Одеської та Миколаївської областей України становила 51,9 і 17,0 % відповідно. Мікобактерії генотипу *Beijing* мають певні властивості хромосомної ДНК та характеризуються наявністю великої кількості (від 15 до 26) вставних елементів IS6110. При споліготипуванні у МБТ цього генотипу відсутні спейсери з 1-го по 34-й та наявні 9 останніх спейсерів (з 35-го по 43-й). Мікобактеріям цього генотипу притаманний високий показник кластерності (92,5 %) порівняно з МБТ інших генотипів. Генетичні основи високої вірулентності, поширеності й асоційованості з мультирезистентністю цієї групи остаточно не з'ясовані [42; 43].

Важливим чинником поширеності штамів є їх підвищена медикаментозна резистентність. Проведені широкомасштабні молекулярно-генетичні та молекулярно-епідеміологічні дослідження трансмісії туберкульозу на території Сибіру [32; 44], Самарської області (Росія) [45], Латвії [46] виявили переважання штамів родини *Beijing*, споліготипу S42 та VNTR-типу 32 323, які становили 52,3 % вибірки. Методами генетичного типування *M. tuberculosis complex* доведено, що 33,3 % поліантибіотикостійких мікобактерій становлять штам VNTR-профіль 32 525 і 42 525 (споліготип S1) і 6 штамів із профілем 22 222 (споліготип S42) родини *Beijing* [30; 33]. Відповідні результати отримані Ж. Т. Исаковой і соавт. (2008) [47] при обстеженні хворих на туберкульоз у Республіці Киргизстан, інфікованих штамми з множинною лікарською стійкістю (MDR).

З'ясування розподілу за генотипами мутацій (MDR-штамів) у Новосибірській і Томській областях (Росія) показало, що домінуючою мутацією в гені *rpoB* була заміна Ser531 → Leu (60–70 % рифампіциностійких штамів), а в гені *katG*—Ser315 → Thr (80 % ізоніазидостійких штамів) [48].

Нерівномірний розподіл домінуючих мутацій за генотипами *M. tuberculosis* свідчить про те, що стрімке зростання розповсюдження MDR-штамів у людських популяціях зумовлене селекцією резистентних мікобактерій під час лікування та їх поширенням хворими в подальшому.

Доведено, що стійкість *M. tuberculosis* до хімотерапевтичних засобів детермінується генетично. Серед штамів різних родин, що спричинюють туберкульоз, стійких до рифампіцину й ізоніазиду, переважає штам *W*-родини. Здебільшого траплялися мутації в 531-му кодоні гена *rpoB*, який контролює стійкість до рифампіцину, та в 315-му кодоні гена *katG*, який зумовлює резистентність до ізоніазиду [49]. Обґрунтована тенденція до переважної стійкості МБТ генотипу *Beijing* до протитуберкульозних препаратів I ряду, вірогідно вища резистентність виявляється до канаміцину порівняно з іншими генотипами [50]. З метою з'ясування розповсюдженості резистентних штамів *M. tuberculosis* родини *Beijing* до протитуберкульозних препаратів В. Й. Кресюн і К. О. Антоненко (2008) [51] здійснили генотипування *M. tuberculosis*. За їх даними, серед локусів MIRU10, MIRU26, MIRU31, MIRU39, MIRU40 і ETRA ізолятів родини *Beijing* переважали такі кластери: 355 335, 355 344, 355 345, 356 335, 356 344, 375 344, 385 345, 385 334. Власне, профілі 355 335, 375 334 і 385 334 у 100 % випадків були мультирезистентними, а також характеризувалися високою частотою мутацій у генах *katG* (стійкість до ізоніазиду) і *rpoB* (стійкість до рифампіцину).

Серед причин несприйнятливості *M. tuberculosis* до великих доз антибіотиків може бути утворення персистентних форм. Здатність до їх виникнення зумовлена не тільки мутаційними змінами, а й експресією специфічних генів, зокрема *Rv2626c*, *Rv2031c* (L-crystallin), *Rv3286c* (sig F), *Rv3133* (dosR). Така здатність підтверджена Т. А. Обзоровой і соавт. (2005) [52] у дослідях на культурі *M. bovis* БЦЖ. Показано, що в період переходу *M. bovis* БЦЖ у стан, що імітує персистенцію *in vitro*, зростає рівень експресії генів *Rv2626c*, *Rv2031c* (L-crystallin), *Rv3286c* (sig F), *Rv3133* (dosR) та зазнає змін дія антибіотиків на *M. bovis* БЦЖ. Підвищення рівня експресії гена sig F (*Rv3286c*) у культурі *M. tuberculosis* свідчить про те, що sig F-фактор, очевидно, контролює гени, які беруть участь у процесі переходу мікобактерій до стану персистенції.

У дослідженнях на мишах саме штам кластера *W-Beijing* показали високу життєздатність у макрофагах і характеризувалися майже 50-кратно підвищеною, порівняно з *M. tuberculosis* інших ро-

дин, експресією генів, які брали участь у забезпеченні анаеробного дихання та ліпідного метаболізму, необхідних для виживання в умовах гранульоми [53]. Підвищеним виживанням мікобактерій можна пояснити результати проведеного нами на базі Одеської клінічної протитуберкульозної лікарні дослідження. Бактеріовиділення методом бактеріоскопії реєстрували весь період стаціонарного лікування у 50 % хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing*, і лише у 11,5 % хворих, інфікованих збудниками інших генетичних родин (RR 1,8; CI 1,04–3,01; $\chi^2=10,3$; $p=0,01$), що свідчить про підвищену епідеміологічну небезпеку саме мікобактерій генетичної родини *Beijing*. У 14,3 % хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing*, бактеріовиділення було довшим, ніж загальна тривалість стандартного режиму хіміотерапії при туберкульозі органів дихання (7 міс.). Тим часом воно було довшим лише в 1,9 % хворих у разі інфікування збудниками інших генетичних родин. Загальна летальність від туберкульозу в групі хворих, інфікованих збудниками генетичної родини *Beijing* (36,4 %), суттєво перевищувала летальність при інфікуванні збудниками інших генетичних родин (11,7 %) (RR 3,1; 95 % CI 1,45–6,67; $\chi^2=9,1$; $p=0,003$). Це дозволяє зарахувати інфікування штамми генетичної родини *Beijing* до чинників несприятливого перебігу захворювання (RR 2,42; 95 % CI 1,43–4,10).

Нами обстежено групу жінок із трубно-перитонеальною безплідністю, спричиненою *M. tuberculosis* родини *Beijing* (*W*) [19]. Належність *M. tuberculosis* до цієї родини визначали методом полімеразної ланцюгової реакції за наявності IS6110 інсерції у міжгенній *dnaA*–*dnaD* ділянці. Частота *M. tuberculosis* генотипу *Beijing* (*W*) у групі обстежених становила 27,8 %. Зауважимо, що при своєчасній адекватній протитуберкульозній терапії перебіг туберкульозного процесу в інфікованих штамми родини *Beijing* при вагітності є менш агресивним [54].

Наведені в огляді узагальнення молекулярно-епідеміологічних досліджень розкривають роль певних генетичних чинників ризику інфікування організму людини МБТ, розповсюдженість генетичного поліморфізму клінічних штамів МБТ і виникнення захворювання, спричиненого зміною їх вірулентності внаслідок явища трансмісії. Подальший генетичний аналіз визначення груп ризику щодо туберкульозу, чутливості до *M. tuberculosis* і розвитку патологічного процесу в людських популяціях, моніторинг генетичної різноманітності штамів МБТ та їх стійкості до протитуберкульозних засобів лікування мають суттєве значення в контролі над епідемією туберкульозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болдырева М. Н. HLA II класу і репродукція / М. Н. Болдырева, Л. П. Алексеев // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 219–224.

2. Польова С. П. Репродуктивна функція жінок Чернівецької області, що хворіють на туберкульоз / С. П. Польова // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 128–132.

3. Щербань М. Н. Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных туберкулезом легких / М. Н. Щербань, Е. В. Кульчавеня, Е. В. Брижатюк // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 10. – С. 31.

4. Polymerase chain reaction — based sequence — specific oligonucleotide hybridization analysis of HLA classes II antigens in pulmonary tuberculosis: relevance to chemotherapy and disease severity / R. Rajalingan, N. K. Mehra, R. C. Jsin [et al.] // J. infect. Dis. – 1996. – N 173. – P. 6669–6676.

5. Поспелов А. Л. Влияние некоторых локусов гена NRAMP1 и IFN- γ у детей и подростков на предрасположенность к туберкулезу / А. Л. Поспелов // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: науч.-практ. конф. молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. – М., 2010. – С. 107–110.

6. Польова С. П. Поліморфізм гена HLA-DRB1 у вагітних із залізодефіцитною анемією, хворих на туберкульоз / С. П. Польова, Ю. І. Бажора // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 5. – С. 88–89.

7. Генетический анализ факторов, детерминирующих восприимчивость к туберкулезу / А. С. Апт, Б. В. Никоненко, А. М. Мороз [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1982. – № 12. – С. 83–85.

8. Генетический полиморфизм клинических штаммов микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Новосибирской области / А. В. Макеева, С. Ф. Орешкова, А. Г. Попова [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2005. – № 1. – С. 20–23.

9. Цыганов Е. Н. Изучение экспрессии факторов воспаления в фагоцитах мышей, чувствительных и резистентных к туберкулезной инфекции / Е. Н. Цыганов // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: науч.-практ. конф. молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. – М., 2010. – С. 135–136.

10. Strain differences in the response to infection with small dispersed doses Mycobacterium bovis (BCY) among inbred mice / A. Forget, E. Skamene, P. Gros [et al.] // Infect. and Immunity. – 1981. – N 32. – P. 42–47.

11. Межлинейные различия чувствительности мышей к туберкулезу / М. М. Авербах, А. М. Мороз, А. С. Апт [и др.] // Иммунология. – 1980. – № 2. – С. 42–43.

12. Gros P. Genetic control of natural resistance to Mycobacterium bovis (RCY) in mice / P. Gros, E. Skamene, A. Forget // J. Immunol. – 1981. – N 127. – P. 2417–2421.

13. Гены *Beg* и *Tbc-1*, взаимосвязь / Б. В. Никоненко, А. С. Апт, М. Б. Межлумова [и др.] // Генетика. – 1990. – Т. 26, № 12. – С. 2254–2257.

14. Ерохин В. В. Современные представления о туберкулезном воспалении / В. В. Ерохин, З. С. Земскова // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2003. – № 1. – С. 128–132.

15. Пальцев М. А. Значение биомедицинских фундаментальных исследований для фтизиатрии / М. А. Пальцев // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2004. – № 2. – С. 3–7.

16. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different Mycobacterium tuberculosis genotypes / B. Lopez, D. Aguilar, H. Orozco [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 133, N 1. – P. 30–37.

17. Abebe F. The emergence of *Beijing* family genotypes of Mycobacterium tuberculosis and low-level protection by bacilli

- Calmette-Guerin (RCG) vaccines: is there a link? / F. Abebe, G. Bjune // Clin. exp. immunol. – 2006. – Vol. 145, N 3. – P. 389–397.
18. *Tuberculosis associated with Mycobacterium tuberculosis Beijing and non-Beijing genotypes: a clinical and immunological comparison* / Yong-Jiang Sun, T. K. Lim, Adrian Kheng Yeow Ong [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2006. – Vol. 105, N 6. – P. 1471–2334.
19. *Nicol M. P.* The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis* / M. P. Nicol, R. J. Wilkinson // Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2008. – Vol. 102, N 10. – P. 955–965.
20. *Beijing family Mycobacterium tuberculosis strains* differ in their intracellular growth in Thp-1 macrophages / S. Theus, K. Eisenach, N. Fomukong [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – Vol. 11, N 10. – P. 1087–1093.
21. *Virulence of selected Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in the rabbit model of meningitis* is dependent on phenolic glycolipid produced by the bacilli / L. Tsenova, E. Ellison, R. Harbachevsky [et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192. – P. 98–106.
22. *Comas I.* The past and future of tuberculosis research [Електронний ресурс] / I. Comas, S. Gagneux // PLoS Pathog. – 2009. – Vol. 5, N 10. – Режим доступу : <http://www.plospathogens.org/article/>
23. *Wang Z.* RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics / Z. Wang, M. Gerstein, M. Snyder // Nat. Rev. Genet. – 2009. – Vol. 10. – P. 57–67.
24. *Arnvig K.* Identification of small RNAs in *Mycobacterium tuberculosis* // K. Arnvig, D. Yong // Mol. Microbiol. – 2009. – Vol. 73. – P. 397–408.
25. *Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence* / S. T. Cole, R. Brosch, J. Parkhill [et al.] // Nature. – 1998. – N 393 (6685). – P. 537–544.
26. *Петренко В. І.* Аналіз повного геному *M. tuberculosis* / В. І. Петренко, О. Є. Богоулев, В. В. Медведєв // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 2. – С. 64–67.
27. *Лиманський А. ІІ.* Комп'ютерний аналіз інвертованих повторів в геномі мікобактерій туберкулеза / А. ІІ. Лиманський, О. Ю. Лиманська, Ю. Л. Волянський // Журнал мікробіології. – 2004. – № 5. – С. 48–52.
28. *Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology* / Van J. D. A. Embden, M. D. Cave, J. T. Crawford [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1993. – N 31. – P. 406–409.
29. *Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology* / J. Kamerbeek, L. Schouls, A. Kolk [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35, N 4. – P. 407–414.
30. *Hermans P. N. M.* Characterization of Major Polymorphic Tandem Repeat in *Mycobacterium tuberculosis* and its potential use in the epidemiology of *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium gordonae* / P. N. M. Hermans, D. van Soolingen, J. D. A. van Emden // Bacteriol. – 1992. – Vol. 172, N 12. – P. 4157.
31. *Molecular cloning of highly repeated DNA element from Mycobacterium tuberculosis and its use as an epidemiological tool* / B. C. Ross, K. Raios, K. Jackson [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1992. – N 30. – P. 942–946.
32. *Oligonucleotide (GTG) as a marker for Mycobacterium tuberculosis strain identification* / L. J. F. Wild, C. Werely, N. Beyers [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1994. – N 32. – P. 1318–1321.
33. *Gene expression diversity among Mycobacterium tuberculosis clinical isolates* / Q. Gao, K. E. Kripke, A. J. Saldanha [et al.] // Microbiology. – 2005. – Vol. 151 (pt. 1). – P. 5–14.
34. *Mailik A. N.* Effects of genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* strains on the presentation of disease / A. N. Mailik, P. Godfrey-Faussett // Lancet Infect. Dis. – 2005. – Vol. 5, N 3. – P. 174–183.
35. *Definition of the Beijing / W Lineage of Mycobacterium tuberculosis on the basis of genetic markers* / K. Kremer, J. R. Glynn, T. Lilleback [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, N 9. – P. 4040–4049.
36. *Boshoff H. I.* Tuberculosis — metabolism and respiration in the absence of growth / H. I. Boshoff, C. E. Barry // Nat. Rev. Microbiol. – 2005. – N 3. – P. 70–80.
37. *The W-Beijing lineage of Mycobacterium tuberculosis overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated* / M. B. Reed, S. Gagneux, K. Deriemer [et al.] // J. Bacteriol. – 2007. – Vol. 189, N 7. – P. 2583–2589.
38. *A novel lipase belonging to the hormone-sensitive lipase family induced under starvation to utilize stored triacylglycerol in Mycobacterium tuberculosis* / J. Daniel, C. Deb, V. S. Dubey [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 3866–3875.
39. *Association of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype with tuberculosis relapse in Singapore* / Y. Sun, A. S. Lee, S. Y. Wong, N. I. Paton // Epidemiol. Infect. – 2006. – Vol. 134, N 2. – P. 329–332.
40. *Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam* / N. T. Lan, H. T. Lien, le B. Tung [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – N 12. – P. 1633–1635.
41. *Розповсюдженість резистентних штамів мікобактерій туберкульозу в Миколаївській області України* / В. В. Ніколаєвський, Н. А. Левицька, Ю. І. Бажора [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 5. – С. 72–74.
42. *Ніколаєвський В. В.* Поширення штамів *Mycobacterium tuberculosis* на Півдні України за даними генотипування / В. В. Ніколаєвський // Мікробіологічний журнал. – 2006. – Т. 68, № 5. – С. 52–61.
43. *Rindi L.* Variation of the gene expression of *Mycobacterium tuberculosis* ppe44 gene among clinical isolates / L. Rindi, I. Peroni, N. Lari [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 51, N 2. – P. 381–387.
44. *Genetic analysis of Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU – VNTR genotyping* / S. Y. Kovalev, E. Y. Kamaev, M. A. Kravchenko [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9, N 7. – P. 746–752.
45. *Преобладание штаммов Mycobacterium tuberculosis семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области* / Я. М. Балабанова, В. В. Николаевский, М. Радди [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 2. – С. 31–36.
46. *Prevalence of Beijing genotype in Latvian multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates* / T. Tracevska, I. Jansone, V. Baumanis [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2003. – Vol. 7, N 11. – P. 1097–1110.
47. *Исакова Ж. Т.* Биологические микрочипы в экспресс-идентификации штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью у больных туберкулезом в Республике Кыргызстан / Ж. Т. Исакова, З. К. Гончарова, А. А. Алдашев // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 64–66.
48. *Определение причин распространения МДК-штаммов на основе анализа рифампицин- и/или изониазид-устойчивых изолятов M. tuberculosis* / А. Ю. Сивков, А. Н. Болдырев, М. Ш. Азаев [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2006. – № 2. – С. 20–25.
49. *Молекулярно-генетическое типирование по полиморфизму длин рестрикционных фрагментов ДНК штаммов M. tuberculosis, выделенных от больных из Самарской об-*

ласти / Е. А. Желткова, Л. Н. Черноусова, Т. Г. Смирнова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2004. – № 5. – С. 39–43.

50. Ляшенко А. А. Клинико-рентгенологическая картина туберкулеза легких, вызванного штаммами *M. tuberculosis* семейства *Beijing*, у больных г. Харькова / А. А. Ляшенко // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. – 2007. – № 3. – С. 74–77.

51. Кресюн В. Й. Информативність генотипування збудника туберкульозу / В. Й. Кресюн, К. О. Антоненко // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5 (109). – С. 27–31.

52. Корреляция между уровнем экспрессии специфических генов Rv3286c, Rv2626c, Rv2031c, Rv3133c и уровнем толерантности *Mycobacterium bovis* БЦЖ к рифампицину

и метронидазолу в различных физиологических состояниях / Т. А. Обзорова, М. И. Артемьев, П. М. Барановский [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 2. – С. 34–36.

53. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W Lineage Strain Infection and Extra/thoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of *M. tuberculosis* Clinical Isolates / Y. Kong, M. D. Cave, L. Zhang [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 409–414.

54. Польова С. П. Перебіг вагітності у хворих на туберкульоз жінок, інфікованих *M. tuberculosis* сімейства *Beijing* / С. П. Польова, Ю. І. Бажора // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 4. – С. 88–89.

УДК 618.3-06:618.8-009.24]:616-036

В. Г. Маричереда, канд. мед. наук, доц.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 618.3-06:618.8-009.24]:616-036

В. Г. Марічереда

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Генетична складова процесу пологів залишається невизначеною донині. Метою цього дослідження було вивчення причинно-наслідкових зв'язків між експресією генів у плацентах пізніх термінів вагітності і процесом пологів для подальшого визначення ролі генетичних чинників, зокрема профілю генетичної експресії в плаценті, у прогнозуванні акушерської патології. Порівняння профілю генетичної експресії в плацентах після консервативного й оперативного розродження дозволило встановити, що експресія жодного з цих генів не була змінена вірогідно, тобто більше ніж у 2,5 рази. Отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що процес пологів не чинить істотної дії на експресію генів у плаценті, яка відповідає терміну пологів, що дозволяє застосовувати дослідження профілю генетичної експресії в плаценті для виявлення нових патогенетичних механізмів і біомаркерів акушерської патології.

Ключові слова: експресія генів, пологи, плацента.

UDC 618.3-06:618.8-009.24]:616-036

V. G. Marichereda

ROLE OF GENETIC FACTORS IN REGULATION OF LABOR ACTIVITY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The genetic constituent of labor process remains unclear up to present. The aim of this research was a study of causal relationship between expression of genes in the placentas of late terms of pregnancy and process of labor for subsequent determination of role of genetic factors, in particular, profile of genetic expression in the placenta, in prognostication of obstetric pathology. Comparison of genetic expression profile in placentas after conservative and operative delivery allowed to set that expression of none of these genes was not changed truthworthy, i. e. more, than 2.5 fold. The obtained data allow to conclude that the process of labor does substantially affect expression of genes in the placenta corresponding to the term of labor, which allows to apply research of genetic expression profile in the placenta in order to reveal new nosotropic mechanisms and biomarkers of obstetric pathology.

Key words: expression of genes, labor, placenta.

Согласно существующим представлениям, продолжительность беременности и начало родов регулируются плодовыми, материнскими и плацентарными факторами. В иницировании и поддержании родов ведущую роль отводят гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе плода, которая регулирует выработку материнских гормонов — окситоцина, эстрогенов, прогестерона и релаксина, что опосредованно приводит к стимуляции механических факторов —

сократительных волокон миометрия, электрической передаче импульсов между клетками миометрия и продукции воспалительных факторов — цитокинов [1–5]. В результате проведения геномных исследований обнаружено, что во время родов экспрессия генов, связанных с воспалением и иммунным ответом, компонентами внеклеточного матрикса и передачей гормональных сигналов, изменяется (рис. 1) [2; 6–8]. Объектом многих геномных исследований является



Рис. 1. Основные пути, представленные в миометрии, на основании генов, обнаруженных в геномных исследованиях. Генные транскрипты, имеющие отношение к этим путям, имеют повышенную экспрессию (ячейки с частой штриховкой) или сниженную (ячейки с редкой штриховкой) в два или более раз. В белых ячейках — компоненты с недостаточной информацией. Представлено сопоставление между сроком гестации до срока родов, без родовой деятельности и сроком родов без родовой деятельности и в процессе родовой деятельности [7]

плацента как орган, в котором происходят наиболее значительные изменения в течение беременности и родов. Однако исследование профиля генетической экспрессии плацентарной ткани, полученной после родов, для изучения молекулярно-биологических механизмов акушерской патологии является неоднозначным, поскольку сам процесс родов может быть причиной изменения регуляции генов.

Целью этого исследования было определение (на основании геномного анализа) причинно-следственных связей между экспрессией генов в плацентах поздних сроков беременности и способом родоразрешения для выяснения возможности изучения акушерской патологии при изменении профиля генетической экспрессии в плаценте.

Материалы и методы исследования

Обследованию подлежали здоровые беременные женщины с физиологическим течением

беременности. Все беременные (n=14) были обследованы согласно стандартному клиническому протоколу для исключения патологии матери и плода (Приказ МЗ Украины от 29.12.2003 г. № 620) и разделены на две группы: в 1-ю группу (n=7) вошли женщины с консервативным родоразрешением, во 2-ю (n=7) — женщины с оперативным родоразрешением (плановое кесарево сечение). Показаниями к проведению операции в группе женщин с оперативными родами были: тазовое предлежание плода при предполагаемой массе 3700 г и более (n=3), кесарево сечение в анамнезе (n=3), анатомически узкий таз (n=1). Оценку состояния плацентарного кровообращения проводили при помощи УЗИ и доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока. Образцы плаценты были получены после естественных родов и планового кесарева сечения. Для минимизации вариабельности данных, связанной с возможным физиологическим различием в экспрессии ге-

¹ Нейроактивные лиганды — подробнее см. [9].

² GPCR — рецепторы, сопряженные с G белком (англ. G protein-coupled receptors, GPCRs) трансмембранных рецепторов, выполняют функцию активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала, приводящих в итоге к клеточному ответу, активируются внешним сигналом в виде лиганда [10].

³ Цитоскелет — клеточный каркас, или скелет, находящийся в цитоплазме живой клетки; актиновые филаменты, микрофиламенты представляют собой две цепочки из мономеров актина, сконцентрированных у внешней мембра-

ны клетки, отвечают за форму клетки, участвуют в межклеточном взаимодействии, передаче сигналов и вместе с миозином — в мышечном сокращении [11].

⁴ МКА — молекулы клеточной адгезии — сложные трансмембранные белки, обеспечивающие взаимодействие клеток с соседними клетками или элементами межклеточного матрикса. С помощью рецепторов МКА клетка получает информацию о своем пространственном положении. Тесная связь рецепторов клеточной мембраны с прилежащими к ней элементами цитоскелета обеспечивает изменение формы клетки, ее перемещение [12].

нов в пределах плаценты, ткань иссекали в участке, расположенном на расстоянии примерно 2 см от места прикрепления пуповины, из среднего слоя плаценты, на границе между материнской и плодовой поверхностями [13]. Для анализа экспрессии генов использовали ДНК-микрочипы [14].

Анализ данных, полученных в результате исследования ДНК-микрочипов, был выполнен методом прямого сравнения. Результаты, полученные после обработки микрочипов, анализировались при помощи программного обеспечения Genepix 6,0 software, при этом 2,5-кратное изменение экспрессии гена считали достоверным ($P < 0,01$) [10]. Для аннотации генов мы использовали PubGene 2,6TM Database [11]. Для подтверждения результатов исследования ДНК-микрочипов применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном масштабе времени (РТ-ПЦР).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного общеклинического, специального акушерского и дополнительных методов исследования (УЗИ, доплерометрия маточно-плацентарно-плодового кровотока) было установлено, что значимых фенотипических различий между 1-й и 2-й группами нет, т. е. достоверных различий между двумя группами по исследуемым параметрам установлено не было (табл. 1). Несмотря на малочисленность, выборки являются гомоскедастичными. Достоверных различий профиля генетической экспрессии между исследуемыми группами не обнаружено. Было установлено, что в плацентах группы консервативных родов регуляция 57 генов была снижена, а 79 генов повышена по сравнению с данными группы оперативных родов, однако полученные отклонения не превышали коэффициент 2,5.

Анализ генов с наибольшими отклонениями экспрессии показал, что они относятся к группе

генов, вовлеченных в метаболизм гормонов в плаценте [11]. Отклонение экспрессии гена *FOS* в сторону снижения составило -2,1 в 1-й группе, -2,3 — во 2-й группе; гена *FOSB* — -2,2 в 1-й группе, -1,8 — во 2-й группе; экспрессия гена *LNPEP* (лейцилцистинил-аминопептидазы, или окситоциназы) была повышена в 1,5 в 1-й группе, 1,9 раза — во 2-й группе; гена *HSD17B4* (17-бета-гидростероид-дегидрогеназы 4) повышена в 1,8 в 1-й группе, в 2,1 раза — во 2-й группе. Полученные данные были подтверждены количественно РТ-ПЦР (табл. 2).

Роды считают клиническим состоянием, физиология которого не изучена полностью. Наиболее вероятным, согласно существующим данным, представляется то, что выбор времени родов определяется параметрами взаимодействия комплекса факторов, секретируемых плацентой и материнским организмом и плодом, причем существуют убедительные свидетельства того, что именно плодовые факторы регулируют этот выбор [16]. Отправной точкой каскада родов считают активацию плодового гипоталамо-гипофизарно-надпочечного комплекса. В то же время, экспериментальные исследования у нечеловеческих приматов показали, что удаление плода при оставшейся плаценте приводит к продлению беременности, указывая на то, что плацента выполняет вторичную или посредническую роль в механизме инициирования родов [17]. Кроме того, полагают, что не плацента, а шейка матки и миометрий являются ключевыми, так называемыми тканями ответа в родах [4; 5; 18].

Нами выполнено исследование образцов плацент, полученных в результате консервативных и оперативных родов у женщин с неосложненными беременностями при помощи ДНК-микрочипов, чтобы установить причинно-следственные связи между процессом родов и изменением плацентарной экспрессии генов. В результате проведенного исследования было обнаружено снижение и повышение регуляции различных генов, вовлеченных в гормональный метаболизм, однако установленное различие не было достоверным ($P > 0,05$). Было определено, что регуляция генов *FOS* и *FOSB* была снижена от 2 до 2,2 раза в плацентах группы консервативных родов, что позволяет предположить возможное участие этих генов в инициации и регуляции родов. Генетические семейства *FOS* называют «генами первичного ответа», поскольку они могут быть активированы без предварительного синтеза белка [19].

Необходимо отметить, что экспрессия всех членов семейства *fos*-генов индуцируется в короткий промежуток времени после стимуляции покоящихся фибробластов факторами роста — возрастание уровня мРНК *c-FOS* определяется уже через 5 мин, а пик наступает через 1 ч после воздействия стимула [20]. Есть несколько сообщений, указывающих, что *FOS* и ко-экспрессия

Таблица 1

Клинические показатели обследованных групп

Показатели	1-я группа	2-я группа
Возраст матери, лет	31,0±3,5	28,9±2,5
ИМТ, кг/м ²	31,1±2,1	30,6±3,4
САД, мм рт. ст.	88,2±5,2	90,0±5,7
РІ пупочной артерии	0,750±0,015	0,780±0,014
РІ маточной артерии	0,830±0,022	0,70±0,03
Кровоток пупочной вены, мл/мин	271,00±5,02	274,00±7,82
Гестационный срок, нед.	37,4±1,2	37,7±1,4
Маса новорожденного, г	3789,0±57,6	3532,0±58,4
Шкала Апгар (5 мин)	7,80±0,54	8,40±0,57
Вес плаценты, г	674,0±45,0	640,0±57,0

Сравнение данных анализа ДНК-микрочипов и РТ-ПЦР

Ген	Функция	Отклонение экспрессии		Результаты РТ-ПЦР	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
<i>FOS</i> , <i>FOSB</i>	Ядерные протоонкогены, вовлечены в процессы клеточной пролиферации и дифференцировки, являются звеном в системе передачи внешних, экстраклеточных сигналов, к транскрипционному механизму, в результате чего в ответ на такой сигнал происходят изменения в экспрессии специфических генов-мишеней [26]	-2,1 -2,2	-2,3 -1,8	-2,5 -1,7	-2,2 -1,8
<i>LNPEP</i>	Кодирует цинк-зависимую плацентарную лейцин аминопептидазу (ПЛАП), которая разрушает вазопрессин, окситоцин, брадикинин, мет-энкефалин и другие пептидные гормоны [26]	+1,5	+1,9	+1,7	+1,8
<i>HSD17B4</i>	Катализирует окисление эстрадиола с преимущественной редукцией эстрогена [27]	+1,8	+2,1	+1,5	+1,7

FOSB вовлечены в нейрональную активацию родов, кормление грудью у человека [19; 21]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что генетическое семейство *FOS*, вероятно, вовлечено в подготовку фетоплацентарного комплекса к родам в конце беременности, но не принимает непосредственного участия в процессе родов.

Регуляция генов *LNPEP* и *HSD17B4*, которые кодируют соответствующие ферменты, была повышена в плацентах рожавших женщин. Фермент лейцилцистинил-аминопептидаза входит в подсемейство М1 аминопептидаз, также называемое окситоциназами [22–24], функция которых заключается в разрушении окситоцина [25], что является важным фактором поддержания беременности. Уровни окситоциназы в сыворотке беременных женщин увеличиваются пропорционально прогрессированию срока гестации и достигают максимального уровня к моменту родов. Ген *HSD17B4* кодирует фермент 17-бета-гидростероид-дегидрогеназу 4, который играет важную роль в инактивации эстрогенов, при этом необходимо учитывать, что экспрессия сократительных белков стимулируется эстрогенами и ингибируется прогестероном [25].

Проанализировав полученные результаты, мы можем предположить, что в данном исследовании процесс родов не оказал значительного влияния на профиль экспрессии генов в плаценте. Родовая деятельность является феноменом, который в отличие от процессов, происходящих в течение беременности, характеризуется непродолжительным, с точки зрения возможного влияния на экспрессию генов в плаценте, отрезком времени, и, в связи с этим, геномные исследования не находят в плацентарной ткани изменений, связанных с процессом родов.

Выводы

1. Достоверных изменений экспрессии генов в плаценте, гестационно соответствующей сроку родов, под влиянием процесса родов не обнаружено ($P>0,05$).
2. Метод родоразрешения не влияет на экспрессию генов в плаценте.
3. Профиль генетической экспрессии плаценты после родов может быть применен для исследования его изменений под влиянием системной акушерской патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Акушерство і гінекологія : підручник для інтернів : у 2-х т. / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський, Н. М. Рожковська. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 892 с.
2. Молекулярна епідеміологія / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн [та ін.]. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2010. – 316 с.
3. Абрамченко В. В. Индукция родов и их регуляция простагландинами / В. В. Абрамченко, Р. А. Абрамян, Л. Р. Абрамян. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. – 288 с.
4. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm / J. R. G. Challis, S. G. Matthews, W. Gibb, S. J. Lye // Endocr. Rev. – 2000. – Vol. b 21. – P. 514–550.
5. Fetal hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) development and activation as a determinant of the timing of birth, and of postnatal disease / J. Challis, D. Sloboda, S. Matthews [et al.] // Endocr. Res. – 2000. – Vol. a 26. – P. 489–504.
6. Labor-Associated Gene Expression in the Human Uterine Fundus, Lower Segment, and Cervix / R. Bukowski, G. D. V. Hankins, G. R. Saade [et al.] // Issue of PLoS Medicine. – 2006. – Vol. 3 (6). – P. e169.
7. Breuiller-Fouche M. Functional genomics of the pregnant uterus: from expectations to reality, a compilation of studies in the myometrium / M. Breuiller-Fouche, G. Charpigny, G. Germain // BMC Pregnancy Childbirth. – 2007. – Vol. 7, N 1 (Suppl. 1). – P. S4.
8. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour

- / O. Shynlova, P. Tsui, S. Jaffer, S. J. Lye // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009, May. – Vol. 144, Suppl. 1. – S. 2–10.
9. <http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa04080.html>
10. *Vriend G.* GPCRDB: Information system for G protein-coupled receptors (GPCRs) / G. Vriend, F. Horn // Molecular Class-Specific Information System (MCSIS) project (2006-06-29).
11. *Shih Y.-L.* The Bacterial Cytoskeleton / Y.-L. Shih, L. Rothfield // Microbiology and Molecular Biology Reviews. – 2006. – Vol. 70, N 3. – P. 729–754.
12. *Cavagna M.* Biomarkers of endometrial receptivity / M. Cavagna, J. C. Mantese // Placenta. – 2003, Oct. – Vol. 24 (Suppl.). – P. 39–47
13. *Gene expression patterns in human placenta* / R. Sood, J. L. Zehnder, M. L. Druzin, P. O. Brown // PNAS. – 2006. – Vol. 103. – P. 5478–5483.
14. *Human myometrial gene expression before and during parturition* / J. C. Havelock, P. Keller, N. Muleba [et al.] // Biol. Reprod. – 2005. – Vol. 72. – P. 707–719.
15. *DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery* / G. Dennis, B. Sherman, D. Hosack [et al.] // Genome Biol. – 2003. – Vol. 4. – P. 3.
16. *Snegovskikh V.* Endocrinology of parturition / V. Snegovskikh, J. S. Park, E. R. Norwitz // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2006. – Vol. 35. – P. 173–191.
17. *Nathanielsz P. W.* In the rhesus monkey placental retention after fetectomy at 121 to 130 days' gestation outlasts the normal duration of pregnancy / P. W. Nathanielsz, J. P. Figueroa, M. B. Honnabier // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 166. – P. 1529–1535.
18. *Young R.* Myocytes, myometrium, and uterine contractions / R. Young // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1101. – P. 72–84.
19. *Induction of uterine activity with oxytocin in late pregnant rats replicates the expression of c-fos in neuroendocrine and brain stem neurons as seen during parturition* / I. A. Antonijevic, G. Leng, S. M. Luckman [et al.] // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136. – P. 154–163.
20. *Nitrous oxide suppresses tonic and phasic nociceptive behaviors but not formalin-induced c-fos expression in the rat spinal cord dorsal horn* / F. S. Lin, B. C. Shyu, J. Y. Shieh, W. Z. Sun // Acta Anaesthesiol. Sin. – 2003. – Vol. 41. – P. 115–123.
21. *Induction of c-Jun mRNA without changes of estrogen and progesterone receptor expression in myometrium during human labor* / C. R. Roh, B. L. Lee, W. J. Oh [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 1999. – Vol. 14. – P. 552–558.
22. *Placental leucine aminopeptidase/oxytocinase in maternal serum and placenta during normal pregnancy* / N. Yamahara, S. Nomura, T. Suzuki [et al.] // Life Sci. – 2000. – Vol. 66. – P. 1401–1410.
23. *Maternal serum placental leucine aminopeptidase (P-LAP)/oxytocinase and preterm delivery* / H. Kozaki, A. Itakura, M. Okamura [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2001. – Vol. 73. – P. 207–213.
24. *Tsujimoto M.* The oxytocinase subfamily of M1 aminopeptidases / M. Tsujimoto, A. Hattori // Biochim. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 1751. – P. 9–18.
25. *Kiss A.* Oxytocin — anatomy and functional assignments: a minireview / A. Kiss, J. D. Mikkelsen // Endocr. Regul. – 2005. – Vol. 39. – P. 97–105.
26. <http://humbio.ru/HUMBIO/transgenesis/000078d4.htm>
27. *De Launoit Y.* Unique multifunctional HSD17B4 gene product: 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 4 and D-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase/hydratase involved in Zellweger syndrome / Y. de Launoit, J. Adamski // J. Mol. Endocrinol. – 1999. – Vol. 22 (3). – P. 227–240.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**

Передплатний індекс 08210

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

УДК 616.001.5-031.14-08.036

И. В. Ершова-Бабенко, д-р филос. наук, проф.

**КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПСИХОСИНЕРГЕТИКИ:
КОНЦЕПЦИЯ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОГО
ОСЕВОГО ЦЕНТРИРОВАНИЯ ПСИХИКИ,
ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЛИЧНОСТИ
(НА ПРИМЕРЕ ВЫСОКОСКОРОСТНОЙ ТРАВМЫ
С ДИФФУЗНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ)**

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.001.5-031.14-08.036

І. В. Єршова-Бабенко

**КОНЦЕПТУАЛЬНІ МОДЕЛІ ПСИХОСИНЕРГЕТИКИ: КОНЦЕПЦІЯ
ПРОСТОРОВО-ЧАСОВОГО ОСЬОВОГО ЦЕНТРУВАННЯ ПСИХІКИ,
ГОЛОВНОГО МОЗКУ Й ОСОБИСТОСТІ (НА ПРИКЛАДІ
ВИСОКОШВИДКІСНОЇ ТРАВМИ З ДИФУЗНИМ УШКОДЖЕННЯМ)**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У даній статті автор викладає основні положення однієї з концептуальних моделей психосинергетики, а саме нової концепції просторово-часового осьового центрування психіки й особистості, що базується на методологічних основах постнекласичної науки кінця XX — початку XXI ст. На підставі даної концепції розроблена авторська програма роботи психолога-реабілітолога в умовах високошвидкісної травми з дифузним пошкодженням.

Ключові слова: психосинергетика, концептуальна модель психосинергетики «ціле в цілому», просторово-часове осьове центрування, психіка, психомірне середовище, високошвидкісна травма, дифузне пошкодження.

UDC 616.001.5-031.14-08.036

I. V. Yershova-Babenko

**CONCEPTUAL MODELS OF PSYCHOSYNERGETICS: CONCEPTION OF
SPATIO-TEMPORAL AXIAL CENTRATION OF PSYCHE, BRAIN AND PERSONALITY
(ON EXAMPLE OF HIGH-SPEED TRAUMA WITH DIFFUSIONAL INJURY)**

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

In this article the author states substantive provisions of one of conceptual models of psychosynergetics, the new concept of a spatio-temporal axial centering of psyche and personality based on the methodological bases of a postnonclassical science of the end of XX — beginning of XXI century. On the grounds against of this concept, the author's program of work of psychologist-rehabilitator in conditions of a high-speed trauma with difused injury is developed.

Key words: psychosynergetics, conceptual model of psychosynergetics “the whole in the whole”, spatio-temporal axial centration, psyche, psychomeasured environment, high-speed trauma, difused injury.

Развитие современного научного знания потребовало ответов на целый ряд философско-теоретических, методологических и практических вопросов. Это, например, вопросы о категориальном аппарате междисциплинарных исследований, дальнейшей разработке методологии постнекласической [3; 15] науки, концептуальном переоткрытии категорий, соразмерности фундаментального и прикладного [11; 12], о том, какой классификацией наук [4; 11; 12], какими концептуальными моделями и какой/какими теорией/теориями психики [11; 12; 15] мы будем пользоваться. Ответами стали и предложенные психосинергетикой концептуальные модели, постдисциплинарная (постнекласическая) классификация наук, методология исследования и теория гиперсистемы/развития психики [3; 11; 12; 15; 20–22].

В сочетании с другими авторскими концепциями, взаимно дополняя друг друга, они создают общую картину современного состояния постнеклассики и перспектив ее развития [18].

Информационная справка

Концептуальные модели/основания психосинергетики к настоящему времени представлены следующими моделями и концепциями:

- 1) концептуальная модель гиперсистемы психики — психика как гиперсистема синергетического порядка, с фазовой структурой — открытыми нелинейными самоорганизующимися средами: дожизненная, прижизненная (система психической реальности — СПР), послезжизненная фазы (1989; 1991; 1993) [3], в определенных условиях проявляющими себя как управляющий параметр [4; 20–22];
- 2) концепция «информационно-ментально-духовно-эмоциональная среда» — ИМДЭС (сокращенный вари-

ант «информационно-эмоциональная среда» — ИЭС) и агрессивные факторы этих сред (2001; 2002) [4];

3) концептуальная модель болезни/здоровья человека: $A (B + C + D)$, где B — среда человек/организм; C — среда болезни/здоровье; D — среда обитания; A — мегасреда, формируемая тремя перечисленными средами, проявляющая себя как управляющий параметр, но на нее, как правило, не ориентированы ни диагностика, ни лечение, ни профилактика (2002; 2009) [20–22];

4) концептуальная модель «целое в целом», в т. ч. «нелинейное целое в нелинейном целом», а также ее разновидности — «среда в среде», в т. ч. «нелинейная среда в нелинейной среде» (2004; 2005) [4];

5) концептуальная модель психосинергетических стратегий человеческой деятельности (2005) [4];

6) концепция осевого пространственно-временного центрирования психики (внутрипсихический мир), личности (внутриличностный мир, ценностная сфера личности), тела и головного мозга — черепно-мозговая травма, политравма, кататравма (2004; 2008) [5; 6];

7) концептуальная модель мерности познания: психика как определяющая мерность производных от нее сред, процессов — психомерность, человек и социум как мерность — человеко- и социомерность, природа и космос как мерности — природо-, геомерность и космомерность [11; 12; 20–22];

8) концептуальная модель агрессивности/самоуничтожения и/или безопасности/риска для сред с критической разностью проявления качеств, определяемых принадлежностью каждой к определенному классу/подклассу сред при объединении в макро-. Например: $D (B-A-C)$, где D — режим схождения систем (1993), их соединения (2009); B — водитель; A — автомобиль; C — природная/экологическая среда (2008; 2009) [20–22];

9) концептуальная модель культуры нелинейного мышления (1993; 2008) [19];

10) концепция системы высшего образования (1993; 2003; 2006).

Источником идеи постнеклассики является понятие постнеклассической науки, предложенное в 1989 г. В. С. Степиным, разработавшим концепцию структуры и генезиса научного знания и рассмотревшим идею корреляции осваиваемых современной наукой типов системных объектов с изменениями научной рациональности. Это вызвано потребностью современного научного знания, столкнувшегося в начале XXI в. с ограниченностью классических и неклассических методологических средств исследования сложных систем в естественных, гуманитарных и социальных науках [18, с. 7].

В этой статье представлена одна из концепций психосинергетики — концепция осевого пространственно-временного центрирования психики (ОПВЦ), головного мозга и личности (ценностная, когнитивная и эмоциональная сферы) — результат осмысления теоретических аспектов и методологических проблем современной философии и науки при разработке новой теории гиперсистемы/развития психики и теории политравмы в терминах и с позиций психосинергетики и постнеклассики [3–6]. Данные проблемы получили решение в новой постдисциплинарной

(постнеклассической) классификации наук (рис. 1) и макромоделей психосинергетического понимания психики (рис. 2). Оно реализовано в постнеклассических практиках [11; 12; 15; 20–22], прикладной аспект — в психолого-реабилитационной работе по методу «Создающая Сила», созданного в рамках психосинергетики и ноологии (1992–2005) [3; 4]. Метод применялся при политравме: в отношении информационно- (ИЭС) и психоэмоциональной травмы (ПЭТ), личностной политравмы в условиях диффузного повреждения связей в ценностных и/или когнитивных сферах личности (ЛпДПЦКС) [23; 26–30], одной из форм черепно-мозговой травмы при политравме в условиях диффузно-аксонального повреждения головного мозга (ЧМТпДАП) и повреждений опорно-двигательного аппарата (ОДА) [5; 6].

Что объединяет, с одной стороны, названные травмы между собой — ПЭТ, ЛпДПЦКС и ЧМТпДАП, а с другой — их совокупность и постнеклассическую науку, методологию «в лице» психосинергетики, а также разработанные на ее основе концепцию и метод? Во-первых, высокая скорость процесса/события, энерго-/эмоциомкость, смысло-/информо- и ценностноемкость процессов и/или событий (для психики/личности человека/общества и для организма/головного мозга). Во-вторых, степень нарушения ОПВЦ, достигающая проявления критического порога/критической разности на разных уровнях. В-тре-



Рис. 1. Постдисциплинарная (постнеклассическая) классификация наук

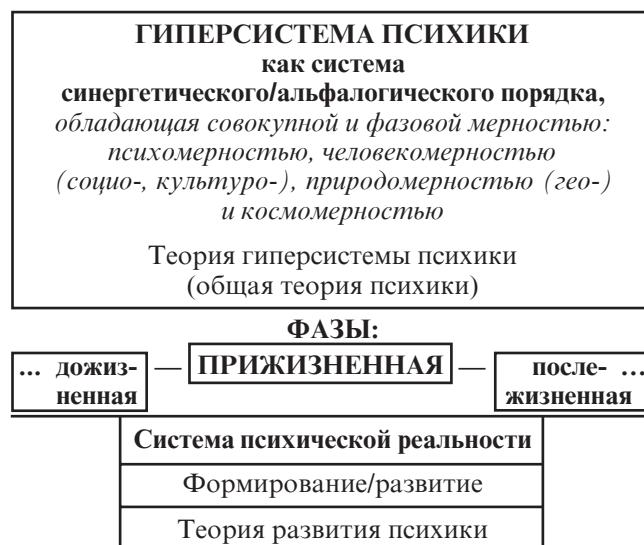


Рис. 2. Макромодель психосинергетического понимания психики

тых, однотипность диагностируемых последствий при нарушении ОПВЦ в условиях высоких скоростей и диффузным характером разрыва связей на разных уровнях психики/личности/общества/культуры, организма/головного мозга. В-четвертых, фрактальность модели высокоскоростных повреждений (для психики/личности человека/общества и для организма/головного мозга). В-пятых, принадлежность к одному подклассу сред/систем/процессов — открытых нелинейных самоорганизующихся (ОНС), диссипативных к одному их типу, обладающему ОПВЦ (оси пространства, времени и пространственно-временные одновременно), — психика/личность/общество/культура, организм/головной мозг. В-шестых, возможность получать положительные результаты при проведении восстановительных/реабилитационных мероприятий, в т. ч. психологических и ОДА по методу «Создающая Сила», и входящих в него методик, нанотехнологий («Убери лишнее», «Ресурсосбережение» и др.), адекватных данному представлению о травме/политравме разного уровня. Речь идет в т. ч. о нанометрическом масштабе (нано-техно-научные практики) через трансформацию, конвергентное влияние отдельных технологий друг на друга в методе «Создающая Сила», выходя за границы существующей NBIS-модели в аспекте человекомерности.

Для ответа на второй вопрос обратимся к механизму функционирования нейронов и последствий ДАП головного мозга при политравме, а также к постнеклассическому определению психики, сформулированному в рамках психосинергетики (1992) и вошедшему в философию, постнеклассическую методологию и науку (1992; 2005), психомерные/человекомерные (в новой классификации) науки (2002–2008).

1. Механизм функционирования нейронов и аксонов. Связь с последствиями ДАП головного мозга при высокоскоростной политравме

Согласно авторам, изучавшим работу нейронов, независимо от того, к какому типу относится нейрон, он может испускать только одну разновидность сигнала, а именно: короткий импульс продолжительностью около 1 мс. Этот электрический импульс распространяется вдоль аксона. Степень возбуждения нейрона кодируется скоростью испускания сигналов. Чем выше уровень активации или чем больше постсинаптический потенциал, тем с большей скоростью испускаются импульсы. «Если воспользоваться радиотехнической терминологией, то можно сказать, что при передаче нервных сигналов используется импульсно-кодовая модуляция. Клетки, принадлежащие различным областям мозга, например, зонам, ведающим обработкой слуховых или зрительных сигналов, используют один и тот же код» [2, с. 38].

Поскольку электрический импульс распространяется вдоль аксона, а мы рассматриваем высокоскоростной тип травмы, при котором связь между нейронами нарушается из-за ДАП головного мозга, то ДАП головного мозга при высокоскоростной политравме приводит к нарушению этого распространения. При этом может сохраняться потенциальная способность нейрона к испусканию электрического импульса и к росту степени его возбуждения.

2. Психосинергетика: постнеклассическое определение психики

В контексте постнеклассики психосинергетика определяет психику [3–6] как гиперсистему синергетического порядка, открытую нелинейную самоорганизующуюся (ОНС) иерархо-неиерархическую среду/систему с фазовой многомерной, центрированной по осям пространства и времени (в т. ч. они могут быть блуждающими, пространственно-временными одновременно), событий, ценностей и др., но в то же время целостной структурой, существующей во многих измерениях одновременно. Выделены три фазы: дожитенная — до момента зачатия, прижитенная — от момента зачатия до момента смерти, выраженная и системой психической реальности (СПР); постмортальная. Гиперсистема демонстрирует проявление фазовых состояний различных видов и уровней самоорганизующихся процессов.

Информационная справка

В постнеклассике выделены определенные классы ОНС, которые «демонстрируют важное свойство — пороговость чувствительности. Ниже порога все уменьшается, стирается, забывается, не оставляет никаких следов ..., а выше порога, наоборот, все многократно возрастает» [13, с. 23]. «При некотором значении мы достигаем порога устойчивости ... Обычно это критическое значение называют точкой бифуркации» [1, с. 116].

Психосинергетика раскрывает целостность психики через множество измерений. (Представлено концептуальной моделью «целое в целом» и концептуальным основанием мерности в постнеклассической классификации наук.) Это могут быть пространственные, временные и пространственно-временные одновременно, информационные и энергетические (в т. ч. эмоциональные) измерения, а также индивидуального прижитенного и трансликностного коллективного Бытия и Становления, субстратные и процессуальные, соотносимые с уровнями живого, неживого и виртуального. При этом имеют значение локализованные целостности, транспортируемые без их активизации на длительные расстояния в пространстве и во времени внутри гиперсистемы психики и ее фаз как ОНС сред, в т. ч. в СПР и ее уровнях (например, такие уровни, как личность, ее ценностная, когнитивная, эмоциональная сферы). В данном понимании психики особое значение приобретают самооргани-

зующиеся структуры (явление самоорганизации разных типов: «лазер», «концентрация», «топология», «избыточность») [3]. Поэтому психическое трактуется как специфическая реальность, которая выражена совокупностью динамических состояний психики, реализуемых в разных измерениях на разных уровнях, в т. ч. на информационно-ментально-духовно-эмоциональном (ИМДЭ) уровне. Как личностное целое она содержит множество структур-аттракторов. Постоянное изменение одного или группы состояний психики создает картину нелинейной динамики психических процессов [4].

Информационная справка

«Нелинейность означает возможность неожиданных, называемых в философии эмерджентными, изменений направления течения процессов. Нелинейность процессов делает принципиально ненадежными и недостаточными весьма распространенные до сих пор прогнозы от наличного. Ибо развитие совершается через случайность выбора пути в момент бифуркации, а сама случайность ... обычно не повторяется вновь». Поэтому «картина процесса на начальной или промежуточной стадии может быть полностью противоположной его картине на развитой, асимптотической стадии». Определенные «бифуркации со временем могут определяться не изменением параметров, а ходом процессов самоструктуризации данной среды. ... На более глубоком уровне происходит переделка, переструктуризация поля возможных путей эволюции среды» [13, с. 23–24]. Особенности нелинейности состоят в том, что, например, в определенном диапазоне изменений не происходит качественных изменений картины процесса. «Несмотря на количественное варьирование, ... процесс «скатывается» на ту же самую структуру, на тот же самый режим движения системы. Но если мы перешагнули некоторое пороговое изменение, превзошли критическое значение параметров, то режим движения системы качественно меняется», создается «возможность уйти в иную среду... А если качественно меняется среда, то ... естественно ожидать появления новых возможностей, новых структур, новых путей эволюции». Однако «на данной нелинейной среде возможен ... не любой путь эволюции, а лишь определенный спектр этих путей» [13, с. 22].

С точки зрения психосинергетики, психика человека по определению выражает сосуществование в режимах самодотраивания, положительной и отрицательной синергичности, информации и энергии (в т. ч. эмоций в прижизненной фазе) в единстве их психического проявления, т. е. психика обладает информационными и энергетическими (в т. ч. эмоциональными) источниками и стоками, которые могут быть и потенциальными в каждой своей точке. Психика обменивается энергией, эмоциями и информацией не только с внешней для человека, для организма средой, но, прежде всего, с внутриспсихической, внутриличностной средой, т. е. внутри себя с собой, с организмом, с личностными структурами человека. Присутствие и характер проявления источников и стоков в психике варьирует в зависимости от ее фазы, порога состояния (в т. ч. концентрации)

и/или скорости. (Последнее соотносится с понятиями «критический порог» по Пригожину, «критическая разность» по Хакену, «химические часы» по Белоусову).

Информационная справка

«... класс систем, способных к самоорганизации, — это открытые и нелинейные системы. Открытость системы означает наличие в ней источников и/или стоков, обмена веществом и/или энергией с окружающей средой. Причем когда речь идет об источнике, обычно возникает образ некоего точечного или, во всяком случае, локализованного источника. ... Иначе обстоит дело в случае самоорганизующихся систем. Источники и стоки имеют место в каждой точке таких систем. Это, как говорят, объемные источники и стоки. Процессы обмена происходят не только через границы самоорганизующейся системы, но и в каждой точке данной системы» [13, с. 20].

Критическая разность на разных уровнях и/или в целом [29] является маркером сформированности явления точки фазового перехода, выражающей факт (момент) мгновенного возникновения/проявления по всему «пространству» травмы/политравмы как психической, ценностно-, когнитивно-личностной [23], так и опорно-двигательного аппарата, ЧМТ, например, в условиях ДАП [5; 6]. Именно такая разность, а не любая, ведет к разрыву связей как варианту качественного изменения одновременно на многих уровнях и во многих точках. Например, головной мозг — разрыв аксонных связей; организм — разрыв связей между сигналом и реагированием органа, скелета при переломах; внутриличностная структура — разрыв связей между имевшимся до травмы представлением («картинкой в памяти») о себе, о пространстве, об отношениях с другими, между внутриличностными или личностными и социально-культурными ценностями.

Информационная справка

Спонтанные переходы с понижением симметрии, т. е. самоорганизация, рассмотрены, например, в физике и химии, в морфогенезе [16].

«Примеры фазовых переходов.

Пример 1. Металлы. Кусок железа при температуре выше 1044 °С не проявляет сколько-нибудь заметных магнитных свойств. Однако при температуре ниже этой «критической» температуры его можно намагнитить. Это типичный пример широкого класса естественных явлений, известных под названием фазовых переходов. Выше критической температуры вещество изотропно, т. е. ни одно из его свойств не характеризуется каким-либо выделенным направлением. Однако ниже этой температуры, в определенной для данного материала области (так называемой области Вайса), возникает намагнитченность, которая является векторным свойством, связанным с определенным направлением в пространстве. Вещество становится анизотропным, ... нарушается вращательная симметрия, характеризующая состояние ненамагниченности.

Пример 2. Жидкости. Если медленно и однородно охлаждать, то «ниже определенной температуры (например, 0 °С для чистой воды при обычном давлении) мы получим кристаллическую решетку — новую твердую фазу вещества. Различные свойства этой фазы, такие, например, как плотность, уже не остаются одними и теми же при давлении в различных направлениях. Иными словами, происходит нарушение трансляционной симметрии, характеризующей жидкое состояние. В обоих случаях нарушение симметрии сопровождается возникновением новых свойств вещества» [17].

Рефлексия при этом имеет место, но ее участники — психика, личность, организм, головной мозг — не имеют адекватной оценки себя и своего состояния. При травме/политравме контроль опасности «сбит» одновременно на многих уровнях. В этой ситуации наблюдается, например, явление истощенности в результате много раз повторяющегося сигнала из головного мозга, не получающего ожидаемого ответа. В концепции ПВоЦ это трактуется как явление смещения осей, изменения угла между ними.

Например

На уровне организма (распространяется и на Биосферу, т. к. законы не действуют) [17], на уровне личности (распространяется и на Ноосферу, т. к. законы не имеют окончательной формулировки), на уровне психики (распространяется и на Альфасферу, т. к. законы не известны) [4].

Психика рассматривается психосинергетикой также как природное (в широком смысле — Космос, и узком — Земля, что зависит от фазы) специфическое сверхсложное явление, т. е. не только феномен (выход за границы феноменологии), подпадающее в этом аспекте под действие известных и принятых законов природы, а также тех законов, существование которых уже обозначено в науке, например, ноосферных (ноологических) [9], постноосферных (постноологических) и альфасферных (альфалогических) [4], но окончательной формулировки которых наука пока не имеет.

Обратимся к иллюстрациям на уровне ценностных, эмоциональных и личностных связей в семье, которые будем считать примером, позволяющим предъявить модель действия/протекания/разворачивания психически ценностно-, эмоционально-, личностно ориентированной травмы/политравмы, в т. ч. и ЧМТ рассматриваемого типа, с пред- или постпсихологической травмой [5; 6].

Пример 1. Семья: муж, два сына, мама и ее мама (рис. 3).

Схема устойчивая благодаря двум сыновьям, горизонтальная ось — сын/сын, вертикальная ось — муж/жена. Визуально это выражено как ромб с «хвостиком» — жена/ее мать. Характер и сила связей по осям меняются. Также меняется характер процессов и ситуаций.

Ценности матери: привязанность/любовь к детям, отсутствие себя или «делание» для других.

Этому соответствует стабильная схема-расстановка в пространстве и времени личности матери. Наблюдается агрессия со стороны мужа в отношении к матери, которая ослабляется детьми. Имеет место страх матери перед мужем из-за выпышек агрессивности.

Взросление детей приводит к их выходу из семьи и возникновению угрозы в отношении привязанности матери к ним. Возникает страх «как же без них». Растет концентрация агрессии со стороны мужа из-за выхода детей из схемы. У матери страх переходит в панический. Наблюдаются случаи самотравмирования (переломы) или аналогичных травм у членов семьи.

Пример 2. Муж, жена, два сына, мама жены (рис. 4).

Схема устойчивая благодаря двум сыновьям, горизонтальная ось — сын/сын, вертикальная ось — муж/жена. Визуально это выглядит как ромб с «хвостиком» — жена/ее мать. Характер и сила связей по осям меняются. Также меняется характер процессов и ситуаций.

Ценности матери: привязанность/любовь к детям, отсутствие себя или «делание» для других. Этому соответствует стабильная схема-расстановка в пространстве и времени личности матери. Наблюдается агрессия со стороны мужа в отношении к матери, которая ослабляется детьми. Имеет место дородовая психотравма матери и панический страх матери, вызванный несколькими причинами нынешними.

Взросление детей сопровождается глубоким паническим страхом за родителей из-за угрозы их расставания, что приводит к угрозе жизни одного сына и длительной бесперспективной в лечении болезни второго сына. Возникает страх «как же без них». Растет концентрация агрессии со стороны мужа из-за отсутствия выхода из ситуации.

Происходит «предельное» напряжение осей и связей на уровне психики, личности, сопровождающееся разрывом связей, которое личностью подсознательно фиксируется, но это лишь усиливает внутриспсихическую панику. В конечном счете происходит разрыв связей следующего уровня — это «сброс» на организм, стадия прояв-

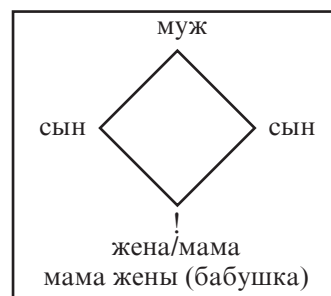


Рис. 3. Семья:
муж, два сына, жена
и ее мама (бабушка)

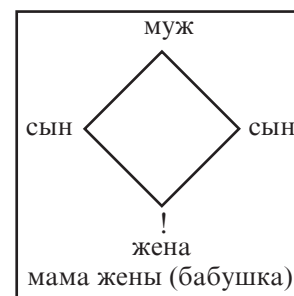


Рис. 4. Семья:
муж, жена, два сына,
мама жены

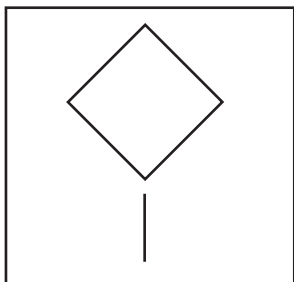


Рис. 5. Обобщающая модель. Ромб с «хвостиком»

ления органического заболевания, чаще всего у детей (больше мальчики) диабет 2 типа, эмоциональная, умственная слабость и др.

3. Психомерные среды — предмет психосинергетики

Психомерные среды/системы (ПС) рассматриваются в психосинергетике как производные от системо-/средообразующей функции гиперсистемы психики/системы психической реальности человека, демонстрирующей явление «нелинейное целое в нелинейном целом» [3; 4; 20–22]. Методологически это позволяет выйти за пределы дихотомии «часть-целое» и приблизиться к более адекватному представлению о психическом как о нелинейном целом в нелинейном целом.

Определяющую, принципиальную роль в психосинергетическом понимании ПС играют самоорганизующиеся структуры, сильно (крайне) неравновесные состояния и пороговые значения (критическая разность, например), которые могут становиться и становятся параметром порядка или управляющим параметром, системо- и переходоформирующим фактором. Это выражает позиции постнеклассического этапа развития науки и показывает ограниченность традиционной отражательной концепции понимания психики [3], а также актуальность формирования новой научной области — психосинергетики [3], а в ее рамках — постнеклассической теории гиперсистемы психики (общей теории психики) и теории развития психики — СПР (см. рис. 2), а также теории травмы/политравмы и новой концепции невроза в терминах и с позиций психосинергетики [4–6]. Предметом психосинергетики становятся ПС — самоорганизующиеся ОНС различной природы, системообразующим фактором в которых является психика человека, ее состояние, пороговые значения ее состояния, скорости и др., ее фазы и фазовые характеристики.

Психомерные среды/системы подвержены влиянию потоков информации, в т. ч. ценностных, личностно ориентированных, энергии/эмоций, вещества/обмена, времени и др., не только поступающих извне, но, прежде всего, производящихся самими этими системами/средами внутри себя по отношению к себе, к своим внутрипсихическим — внутриличностным маркерам, что соответствует определению самоорганизации в синергетике. Если средой выступает группа лю-

дей, коллектив, партия, ..., то это внутригрупповые, культурологические, идеологические и подобные маркеры [23]. Это принципиально существенное положение для рассматриваемых в психосинергетике ПС, для их состояния, изменения, развития, деградации или остановки/зависания/«плато». (Термин «плато» применен здесь в значении, употребляемом С. Курдюмовым.)

Существенность положения определяется тем, что внутрипсихическое влияние названных потоков на самих себя может при определенных условиях/факторах (1–16), изложенных в [20–22], сопровождаться действием объемной нелинейной положительной обратной связи (ОНПОС), что выражается в возможности усиления потоками самих себя и друг друга по всему объему среды посредством ими же производимой продукции (в соответствии с внутрипсихическими маркерами, становящимися аттракторами). При этом внутри и между потоками образуются структуры/геометрические объемные фигуры, которые при условии дефицита для одного из участников, например, 4-тактной структуры, начинают деформироваться с определенной степенью травматичности. Именно здесь и совершается разрыв связей. Если высвободившееся целое не определилось со следующей структурой-целым, к которому оно примкнет, то наступает ее внутренний кризис — зависание, коллапс и др. Это может быть внутрипсихический, внутриличностный, внутриорганизменный, внутрикультурологический или внутриполитический кризис. Сказанное относится к ОНС средам/системам разного уровня и природы.

Еще С. Л. Рубинштейн (1947) указывал на то, что внешние раздражители не определяют непосредственно реакции человека, что они опосредуются через «внутренние условия». В психологии такие «внутренние условия» получили название личностные установки, потребности, мотивы.

Учение о мотивационной сфере как ядре личности является наиболее разработанным разделом психологии личности советского периода. Сегодня, спустя более полувека, в русле постнеклассической методологии исследования психики человека как системы синергетического порядка [3] этот раздел психологии получает новое развитие в психосинергетике. Тем самым разрешается одна из наиболее актуальных теоретических и методологических проблем психологии, подчеркнутая Б. Ф. Ломовым в 80-е годы XX в.

Психосинергетические следствия постнеклассики — это и общенаучный уровень философии и методологии науки — методология исследования психики человека как системы синергетического порядка [3], поиск единой картины мира постнеклассического этапа развития науки, концептуальная модель психосинергетических стратегий человеческой деятельности, позиция «целое в целом» [4], и конкретно научный уровень — психосинергетический подход к исследованию в психоло-

гии личности таких «внутренних условий», как личностные установки, потребности, мотивы, эмоции; в патопсихологии — не только и не просто особенностей познавательной деятельности психически больных людей, а личности в целом. Такой аспект связан и с вопросом о постнеклассической картине мира.

Необходимость перехода на уровень исследования целого в патопсихологии определена еще в 60-е годы XX в. Так, Б. В. Зейгарник (1989) подчеркивала, что душевная болезнь поражает, в основном, личность в целом, меняет систему ее потребностей, установок, эмоционально-волевых особенностей. На актуальность целостного подхода указывалось и в общей психологии. Уже в 70-е годы прошлого столетия отмечались трудности изучения личностных особенностей и недостаточная разработанность методов подобного рода исследований (Коченов, 1970).

Конечно, может возникнуть вопрос о том, что потоки извне тоже влияют. Да, это так. Но в чем особенность психосинергетической позиции? Во-первых, как уже было сказано выше, в приоритетности внутрипсихических процессов и состояний, их самоусилении и способности производить более сложное, чем они сами. Во-вторых, в том, что как внешнее, так и внутреннее влияние/событие (энергия/эмоции/информация, ценности/смысл) может отстоять далеко во времени от следующего/предыдущего. Однако внимание человека, как правило, не охватывает долго длящийся процесс (дискретный, непрерывный, мерцающий), не рассматривает его или не предполагает его существование (т. е. нет предвидения, опережающего восприятия, предвосхищения), а следовательно, не воспринимает такие отдаленные, разнесенные во времени (и пространстве или в том и другом измерении одновременно) события, как единый, например, в макровременном и событийном измерении, процесс.

Может показаться, что в невротических и постстрессовых состояниях этого «не охватывания» не происходит. Однако это не так, поскольку в этих состояниях наблюдаются уход в то время, когда разворачивались травмировавшие человека события, и пребывание там. Человек в этом случае отсутствует в настоящем и присутствует в прошлом в том смысле, что его поведение ориентировано на структуру (информацию, ценности и другие признаки, их концентрацию, топологию и т. д.) той травмы, того времени и его признаков. Такая структура выполняет роль аттрактора, оттягивающего на себя внимание, осевое центрирование системы: психики, личности, внимания, организма и т. д. Человек обычно не удерживает их (события) в макрополе внимания. Можно сказать, что он не владеет «отдаленным», «длительным» или макровниманием и поэтому «забывает» о тех событиях, которые были «вначале» и/или давно. При этом у каждой внутри-

психической системы (ВПС) личности (группы, партии и т. д.) есть свое «давно» и «скоро», т. е. своя длительность отслеживаемых вниманием единиц, интервалов времени, свое расстояние, не фиксированное вниманием. Аналогично и сама ВПС «забывает» свое начальное состояние.

Суть психосинергетики — в акцентировании внимания на первичности и приоритетном организуемом влиянии как раз внутрипсихических параметров ПС в разных измерениях, ею же самой и создаваемых, а не начальных состояний. Ею же самой организуется и выход (попадание) на тот или иной уровень, то или иное измерение. Также в психосинергетике рассматривается сглаживание («незамечание», «проскакивание») начального влияния, кажущееся парадоксальным обнуление начальных данных вследствие многонаправленности внимания внутриличностных процессов и постоянно изменяющегося направления движения, выбираемого личностной системой из поля потенциально возможных путей ее развития. Не случайно в психологии личности понятие «направленность личности» считается одним из наиболее продуктивных. В синергетических работах вопрос о роли направленности личности рассмотрен, например, С. Курдюмовым [13].

В каждую следующую секунду под влиянием внутри- и внешнепсихических флуктуаций и других условий, которых к настоящему времени выделено более 16 — ценности, убеждения, мода и под., находясь в сильно неравновесном состоянии, ПС или структура может менять и/или меняет направление своего движения и характер своего изменения. (Пример: обсессивно-депрессивный невроз, послешоковые состояния.) Это может привести к тому, что в определенный момент времени она окажется не там, где ее ожидают, исходя из начальных данных, а совсем в другом месте, вплоть до самого неожиданного. Например, это может быть даже точка, из которой система стартовала. В терминах времени такая точка окажется, фактически, прошлым данной системы или среды, в которое она попадает. Но система теперь сама уже другая, не соответствующая этому прошлому (ПС1, ПС2, ПС3, ..., ПС-энная, возвращающаяся).

В психосинергетике ПС трактуется как такое целое, которое представляет собой сверхсложную ОНС среду, существующую и образовавшуюся в другой ОНС (но может быть, и попавшую в нее уже в сформированном виде). В психосинергетике это явление получило название «целое в целом», или «нелинейное целое в нелинейном целом». Как психосинергетическое выражение внутреннего мира человека такая среда получила название ВПС, или ИМДЭС, ИЭС, которая, по определению, является сверхсложной ОНС. Открытость мышления, вслед за И. С. Добронравовой (1990), трактуется нами как готовность к восприятию нового [24].

И мыслительные, и духовные, и ценностные, т. е. аксиологические, процессы, по сути своей, являются для ПС информационными, временными, провоцирующими ее энергетические — мозговые и эмоциональные — всплески. Провокация всплесков происходит за счет соответствия/несоответствия или рассогласования по определенным параметрам или их конфигурации — интенсивности, частоте всплесков, возможностей ПС и др. Например, степень концентрации информации, времени, энергии/эмоций в единице измерения, скорость поступления, преобразования информации, смысла, степень согласованности, масштабность и др. Эти всплески могут быть как поглощающими, так и производящими информацию, энергию/эмоции, вещество/обмен веществ в организме, наконец, характеристики времени и др. Они способны также находиться в третьем состоянии — «зависания», или паузы, «плато» как продуктивного варианта зависания.

Такая ПС характеризуется потенциальной возможностью перехода в состояние, далекое от равновесия или в так называемый нелинейный динамический режим. К подобным системам относятся и те среды, в которых и по отношению к которым психика человека, ее состояние, может становиться и становится переходоформирующим, системообразующим или управляющим параметром, параметром порядка. Соответствующую роль в этом случае играет, например, рост и/или интенсивность эмоциональных всплесков, причем как положительных, так и отрицательных, а также информационных и событийных/ситуативных всплесков.

Состояния ПС, далекие от равновесия, могут терять свою устойчивость, а теряя ее — переходить к одному из многих возможных состояний и/или измерений, т. е. отнюдь не к одному или двум предполагаемым. Это соответствует позиции неравновесной термодинамики [1, с. 404] (М. С. Каган (2004) предложил назвать это, вслед за С. П. Курдюмовым, полифуркацией, многофуркацией [25]. Хотя, может быть, в новой терминологии и нет необходимости, если учесть исходное значение термина «бифуркация»). Но может и скатываться в предыдущее состояние.

Информационная справка

Бифуркация — изменение числа или устойчивости решений определенного типа; изменение числа и конфигураций возникающих структур при изменении каких-либо внешних параметров первоначальных данных. В результате теории катастроф Рене Тома возникла первая классификация возможных типов бифуркации. Во второй половине XX в. получила развитие теория бифуркации. Задачу, как меняется число и конфигурация возникновения структур, стали называть «построение бифуркационной диаграммы». Таким образом, множество различных нелинейных процессов и неустойчивостей оказалась воплощением одних и тех же простейших бифуркаций.

Существует теория бифуркаций динамических систем на плоскости наряду с качественной теорией. В 60-е годы она стала математическим аппаратом нелинейной динамики и теории колебаний. В результате это обеспечило синергетике успех и популярность.

Нужно отметить, что в Природе часто встречаются далекие от равновесия системы. Земля в целом — это открытая система, подверженная постоянному притоку энергии от Солнца. Этот приток энергии обеспечивает движущие силы для поддержания жизни и ответственен за поддержание атмосферы Земли в состоянии, далеком от равновесия. Если рассматривать клетку, то любая клетка живет за счет потоков энергии, вещества и информации. Если говорить о химических реакциях, то они могут легко переходить в нелинейный режим, также как и явления переноса, теплопроводности, диффузии, хотя, как отмечают исследователи [1, с. 387], для последних трех это сделать гораздо труднее.

В психолингвистике есть «навык переноса». Известно, что естественного переноса у человека в его языковой/речевой деятельности обычно не происходит. Например, владение двумя языками, приобретенное в детстве в результате воспитания в двуязычной семье — дети-билингвы, отнюдь не означает, что эти дети умеют переводить с одного языка, которым они владеют, на другой. (Исследованием этих вопросов занимался А. А. Леонтьев.) Такой навык, как доказано в психолингвистике, возникает в результате тренировки. Одной из основных ошибок становится то, что человек (а часто и специалист, педагог, психолог) не догадывается об отсутствии естественного навыка переноса и о необходимости специальной тренировочной работы для формирования и развития этого навыка, но рассчитывает на него. В этой связи интересным является факт, что явление переноса в химии характеризуется, как показывает И. Пригожин (2002), трудностью его перехода в нелинейный режим [1].

Неравновесное состояние, к которому может приходиться и приходит ПС, определяется в психосинергетике рядом факторов/условий/принципов. Первые пять взяты нами из неравновесной термодинамики И. Пригожина (1–5), следующие три (6–8) — из синергетики Г. Хакена (1991; 2000) и, наконец, еще восемь (9–16) — из психосинергетики И. В. Ершовой-Бабенко (1992; 2005). Это дефекты (1), граничные условия (2), случайности (3), неоднородности (4), флуктуации (5), консенсус между компонентами (6), принцип круговой причинности (7), принцип подчинения (8), принцип удаления лишнего из центра поля внимания и/или актуализированного локуса памяти на периферию (9), принцип «вешалки» (10), принцип «вывернутой варежки» (11), принцип «обнуления» или перехода в новое качество (12), принцип «клавиши» и др. Все они относятся как

к собственно информации, энергии (эмоциям), веществу/обмену, времени и др., так и к разнообразным и разностепенным их сочетаниям, выражающим стадии динамики и фазы ПС, ее измерения.

Информационная справка

Иллюстрация понятия «фазы», «стадии» в синергетике. «Смещение лодки по вертикали определяется не только амплитудой, но и фазой. Фазы могут быть параметрами порядка!» [2]. «Как показывают исследования, картина процесса на первоначальной или промежуточной стадии может быть полностью противоположной его картине на развитой, асимптотической стадии. Скажем, то, что сначала растекалось и гасло, может со временем разгораться и локализоваться у центра. Причем такие бифуркации по времени могут определяться не изменением параметров, а ходом процессов самоструктуризации данной среды. Наконец, могут происходить изменения (вынужденные или спонтанные) самой открытой нелинейной среды. А если среда становится другой, то это приводит к качественному изменению картины процессов, ее эволюции. На более глубинном уровне происходит переделка, переструктуризация поля возможных путей эволюции среды. За нелинейностью, кроме того, стоит представление о возможности — на определенных стадиях — сверхбыстрого развития процессов. В основе механизма такого развития лежит нелинейная положительная обратная связь» [13].

В рамках психосинергетики к неравновесному состоянию ПС движут, в первую очередь, внутрипсихические (внутриличностные) информационные, ценностные, духовные события/факторы и события/флуктуации или другие информационно-оценочные малые возмущения/влияния/воздействия, в результате чего ПС может покинуть и/или покидает неустойчивое состояние. Важно, что при определенных условиях (1–16) ПС приходит к определенным изменениям. Нужно сказать, что в указанной работе С. Курдюмова и соавторов (1994) рассматриваются изменения в отношении таких неравновесных систем, как человеческий мозг, разные уровни подсознания, сознания и сверхсознания. Это направленность изменений, возникновение различных новых относительно устойчивых структур/состояний, а не просто возврат к прежнему состоянию равновесия. Однако «если флуктуация недостаточно велика, то система вернется к прежней равновесной структуре, «скатится» на тот же самый аттрактор, как говорят математики» [8]. Учитывая, что под аттрактором понимается устойчивое состояние (структура) системы, которое как бы «притягивает» (от лат. *attrahere* — притягивать) к себе все множество «траекторий» системы, определяемых различными начальными условиями (если система попадает в конус или сферу аттрактора, то она неизбежно эволюционирует к этому устойчивому состоянию), у нас возникает определенное противоречие, т. к. в психосинергетике, как уже было сказано, мы уходим от

роли начальных условий, обнуляем их. Вероятно, выходом из этого противоречия является различие и сходство условий, которые рассматриваются в работах С. Курдюмова и в психосинергетике.

Пример 1. В условиях определенного события (состоявшегося, продолжающегося или разнесенного во времени) человек решает задачу построения своих отношений с другим человеком, задавая себе вопрос: «обидеться или нет», «сейчас или потом», «со скандалом и слезами или без этого».

Пример 2. Человек решает присоединиться к собирающейся толпе и активно участвовать в ее лозунгах или, напротив, отсидеться, но с эффектом присутствия и т. д. Таким путем ПС — ВПС соответствующего человека переходит, как уже было сказано, к одному из многих возможных состояний. Причем эти новые или следующие психомерные состояния могут быть высокоорганизованными.

Пример 2а. Поприсутствовав пассивно в толпе, человек сознательно, по убеждению начинает действовать в соответствии с лозунгами толпы или конкретной партии, организации и под.

Пример 3. После глубокого расстройств, «хлопая носом» из-за производственных неурядиц на следующий день у человека все «спорится под руками».

Но все дело в том, что в мире психомерной неустойчивости и эволюции к новым организованным структурам, т. е. когда ПС находится в крайне неравновесном состоянии, решать ее «судьбу» могут очень малые события/флуктуации, события/факторы, на которые обычно, т. е. в устойчивом состоянии, в состоянии равновесия, люди и не обращают внимания, поскольку они считают, что эти события могут «вроде бы» никак не быть связанными с рассматриваемой средой и/или ситуацией. Не случайно в работе «Неравновесная термодинамика» И. Пригожина и соавторов (2002) обращается внимание на то, что даже в условиях эксперимента — это факторы, часто выходящие за экспериментальный контроль [1]. Иллюстрацией к этому высказыванию может служить следующий пример [10].

Пример 4. Одна капля — это очень малая величина. Соединение нескольких капель — это лужица. В один из моментов присоединение лишь одной приведет к движению еще одной и возникнет ручеек и нет больше ни капли, ни лужицы. Когда мы видим поведение капли и процесс ее превращения в лужицу, а затем в ручеек, — это наглядно и поэтому понятно. В результате это учитывается нами на практике в естественном режиме. Однако когда это же происходит с мыслями человека, его эмоциями, внутрипсихическими процессами, а уж тем более с отдаленно разнесенными во времени событиями, то, чаще всего, оно проходит мимо внимания и понимания, а уж тем более мимо учета на практике.

Без комментариев

Мысль в психологии 80-х годов XX в. определяется как результат мышления в форме внутренней работы.

От итога одного мыслительного действия до результата — это серия умозаключений, которая может принимать вид идеи.

Феномен «чистой мысли» впервые был установлен представителями Вюрцбургской школы мышления в значении «длительность времени, не имевшая объяснения». Теория поэтапного формирования Гальперина предложила понимать его как «явление» на заключительном этапе становления умственной деятельности, где мысли протекают на уровне «скрытой речи».

Методологически для ПС, т. е. для систем, рассматриваемых в широчайшем круге наук и практических областей знания — психологии, социологии, политологии, юриспруденции, космонавтике, спорте и т. д., все вышесказанное символизирует психосинергетические следствия в постнеклассике как методологию постнеклассического этапа развития науки (постнеклассики), тесно связанную, а во многом основанную на новой теории самоорганизации, наиболее широко разработанной к настоящему времени в рамках синергетики. Развитие этой методологии соотносится с третьей научной революцией, обозначенной в классификации этапов развития науки В. С. Степина периодом 70–80-х годов XX ст. [14]. В этих следствиях пока еще больше вопросов, чем ответов [11; 12].

Историческая справка

В конце 80-х годов XX в. острая дискуссия по вопросам содержания методологии нелинейности развернулась, например, на страницах журнала «Вопросы философии» между И. Пригожиным и С. Курдюмовым.

В работе «Неравновесная термодинамика», вышедшей на русском языке в 2002 г., И. Пригожин пишет: «Что же касается детерминированности ньютоновского и лапласовского планетарного движения и единственности равновесных состояний, то оба понятия теряют свою определенность, вместо этого обнаруживается вероятностная Природа, которая порождает новые организованные структуры; Природа создается самой жизнью» [1, с. 387].

Психика в прижизненной фазе как Природное явление может быть рассмотрена с позиции И. Пригожина как создаваемая самой жизнью человека, как порождающая новые организационные структуры.

Крайне неравновесное состояние играет значительную роль в поведении психомерных сред. Для дальнейшего понимания важности особенностей крайне неравновесного состояния в поведении ПС необходимо обозначить и по возможности раскрыть некоторые все еще непривычные понятия.

Существует общий принцип для линейного режима, в соответствии с которым стационарные состояния в этом режиме — это такие состояния, в которых полное производство энтропии (меры порядка) достигает минимума. Это требование

также обеспечивает устойчивость стационарного состояния [1, с. 388].

Однако в далеком от равновесия нелинейном режиме столь общий принцип определения состояния системы отсутствует. Следовательно, состояния ПС, ВПС, ИМДЭС/ИЭС, далекие от равновесия, могут быть неустойчивыми и переходить к новым организованным состояниям в результате собственного влияния на самих себя внутри себя. Причем это может проявляться как в одном из параметров или измерений ПС, так и во многих из них как локально, так и макроуровнево в целом на уровне ПС как целого. Наконец, возможен и режим на уровне «целого в целом».

Информационная справка

В литературе описаны следующие термодинамические условия, при которых это происходит. И. Пригожиным и П. Гленсдорфом (1954; 1967; 1971; 1973 рус.), например, были рассмотрены некоторые общие свойства полного производства энтропии, в частности эволюция этой величины, обусловленная малыми изменениями в силах и потоках. В результате были установлены два общих свойства: 1) в линейном режиме и 2) для независимых от времени граничных условий, даже вне линейного режима. В этих исследованиях показано, что изменения, вызванные силами, не есть дифференциал функции состояния, и этим такие изменения отличаются от термодинамических потенциалов, например, свободной энергии Гиббса. Авторы заключают, что тот факт, что величина этих изменений (И. В.: т. е. изменений энтропии — беспорядка) может только уменьшаться, не позволяет делать никаких выводов о том, как будет развиваться процесс. Дальнейшие расчеты показали, что отклонение полного производства энтропии от стационарного значения, в соответствии с принципом минимума производства энтропии, монотонно уменьшается. (Доказательство см. в [1].)

Если изменения зависят только от одной переменной, то получаем «кинетический потенциал». Но это исключительный случай, как считают И. Пригожин и соавторы (2002).

В другом случае независимые от времени функциональные связи могут приводить к состояниям, которые не являются стационарными (т. е. производящими минимум беспорядка), а осциллируют со временем. Простым примером является химическая система, далекая от равновесия, когда зависимость скорости сродства несимметрична, т. е. соотношения Онсагера не выполняются для состояний, далеких от равновесия. Другим примером системы, вращающейся по траектории, является хорошо известная система Вольтерра — Лотки (жертва — хищник).

Если же все флуктуации полного производства энтропии (беспорядка) больше нуля, то используют теорию устойчивости Ляпунова. Именно им был сформулирован наиболее общий критерий устойчивости в точной математической форме с «ясным интуитивным смыслом», как считает И. Пригожин [1, с. 389].

Допустим, что каждое X^i представляет некое информационное состояние ПС. Отклонение от информационного равновесия характеризует параметр Δ^i . Когда Δ^i равно нулю, ПС находится в состоянии информационного равновесия. Когда Δ^i мало, ПС находится вблизи информационного равновесия, приближаясь к нему. Это семейство состояний, выражающее непрерывное расширение равновесного состояния, И. Пригожиным для термодинамических систем было названо термодинамической ветвью [1, с. 394]. По аналогии семейство состояний, выражающих непрерывное расширение равновесного информационного состояния ПС, назовем информационно-динамической ветвью ПС. Тогда, по определению, в некоторых ПС, таких как внутриспихические реакции типа автокаталитических информационного уровня, когда Δ^i достигает критического значения, состояния, принадлежащие информодинамической ветви, становятся неустойчивыми. В этом случае ПС переходит на новую ветвь, которая может соответствовать организованным структурам. Эти структуры или организация структур могут быть заранее подготовлены и ПС только подводят к ним. Когда условие « Δ равна 0» нарушается, информодинамическая ветвь может стать неустойчивой. Если она становится неустойчивой, ПС может перейти на новую ветвь, которая в общем случае представляет собой организованные структуры, либо имевшиеся в памяти, в опыте, в тезаурусе, либо искусственно вновь создаваемые, чтобы вывести ПС на иной путь развития относительно возможного спектра путей, имеющегося в памяти ПС.

Информационная справка

Закрытая неоднородная неравновесная система — это, например, система, в которой протекает химическая реакция при постоянной температуре. В нашем случае, при постоянном режиме — информации, температуры, смысла и пр. Если говорить о психомерных системах, то, скорее всего, к ним неприменимо данное понятие, поскольку условия «постоянная информация», при которой протекала бы психическая реакция, вряд ли достижимы.

Как отмечалось, Г. Хакен пользуется понятием «критическая разность», а И. Пригожин — «критический порог», «критическое значение». В обоих случаях речь идет об определенной критичности как некотором критическом отстоянии, некоторой критической точке, которой достигают системы в своих состояниях, выражаемых выбранными показателями. Именно критичность порога или разности — достижение системой этой точки, приводит к качественно скачку в состоянии или поведении системы. Показателями могут быть, например, темпера-

тура — как в случае термодинамики И. Пригожина, волна — как в случае синергетики Г. Хакена. В нашем случае по отношению к рассматриваемой в психосинергетике ПС — это личностная оценка, ценностная позиция, традиция в культуре, эмоция, поступок, информация, их скоростная, емкостно-структурная и другие характеристики.

Как показано в синергетике [13], открытая нелинейная среда, к которой по определению [3–6; 11; 12] принадлежит и психика человека, обладает свойством эмерджентности, т. е. в ней возникает качественно новое состояние, но оно при этом не является естественной закономерностью. В этой среде (ОНС) при определенных условиях возникает нелинейная положительная обратная связь (НПОС), т. е. в каждой точке среды, по всему пространству среды.

В открытой нелинейной среде на определенной стадии возникает сверхбыстрое развитие. В терминологии [13] — это режим с обострением. Его механизмом и является нелинейная положительная обратная связь, символизирующая, фактически, разрушение, раскачку, неустойчивость как обязательное условие развития. В работе [13] показано, что на быстрых процессах (источниках без стоков) локализуются нестационарные диссипативные структуры, что происходит за счет конечности времени структуры.

Для классической науки характерным было отсутствие интереса к неустойчивости. В дальнейшем изучение режимов с обострением вышло за границы физики плазмы, исследования лазерного термоядерного синтеза. Во второй половине XX в. неустойчивость активно изучалась школой И. Пригожина. Здесь был рассмотрен такой механизм, как объемная нелинейная положительная обратная связь, символизирующая наличие эффекта в каждой точке среды, что приводит к самоускорению процесса, к его нелинейности.

В отношении психоэмоциональной сферы личности можно обрисовать этот эффект как концентрацию во времени жизни личности и в разных ее сферах множества локальных эмоциональных всплесков. Если в локальной сфере концентрация эмоциональных всплесков растет, то в результате растет и их производство, что связано с реактивностью нервной системы. Это становится условием перехода психоэмоционального состояния личности в новое состояние путем увеличения или уменьшения влияния слабого воздействия. Таков, например, эффект при полтравме, депривации и т. д.

Метод «Создающая Сила» в той его части, которая реализована начальной методикой «Убери лишнее» или «Вычеркни то, без чего ты по-прежнему можешь понять, о чем идет речь» ориентирована на смешанный эффект, когда сверхбыстрое развитие может сменяться или

происходить параллельно с делокализацией и трансформацией.

Этот эффект сначала достигается на уровне формирования нового навыка восприятия личностью информации в тексте (обучающий этап), затем — событий в жизни, решения творческих задач, поиска новых стратегий. Эффект достигается путем перехода с уровня малоемких единиц — отдельных слов текста на уровень высокеемких единиц — смысловесных структур текста, выраженных графически в сочетании только с определенными «оставшимися» словами, а затем перехода на уровень еще более высокеемких единиц — символических рисунков, в которых слова отсутствуют.

Что дает этот навык или для чего он человеку нужен? В рамках данного навыка происходят переключение внимания и изменение направленности личности, а также разгрузка памяти и высвобождение значительного количества энергии и времени, т. е. ресурса личности (психики, организма). Поэтому метод относится к категории «ресурсосберегающая технология».

Разгрузка памяти происходит за счет уменьшения на 97 % количества единиц, которыми оперируют память и внимание человека в единицу времени.

Переключение внимания происходит за счет ожидаемого результата, который возникает значительно легче и быстрее, чем это привычно.

Изменение направленности личности осуществляется за счет интереса к новому подходу, диаметрально противоположному в отношении привычного.

Высвобождение значительного количества энергии и времени происходит за счет того, что при сформированности навыка человек способен усвоить, например, учебный материал по предмету института до уровня свободного оперирования и применения без дальнейшего забывания за время в 29 раз меньшее, чем в среднестатистической норме (бывает и быстрее). То, что изучается год, например, история Украины или биохимия, можно с помощью нового навыка изучить до указанного уровня за 6–8 консультативных занятий. То, что изучается в течение 3 лет, можно усвоить за 3 мес., например, программу первых трех классов школы. То, что изучается 5 лет в институте, можно усвоить за 1 год с указанным качеством.

Эффект сверхбыстрого развития в норме, как описано у Пригожина, разрушителен, хотя и является обязательным условием развития. Что делать, чтобы избежать разрушения в условиях сверхбыстрого ускорения? Перейти в другую форму. Например, ускорение речи имеет предел, т. к. наступает момент «пробалтывания», когда ничего нельзя понять. Значит, нужно поменять форму, носитель. Например, перейти на изображение.

Другой формой в методе является смысловесная структура — она намного компактнее по смыслу, чем отдельное слово, последовательно предъявляемое в предложении. Соединение смысловесных структур дает качественно принципиально иной текст — на порядок более компактный по смыслу. Следовательно, резко увеличивается скорость мысли, но без разрушения, т. к. ускорение поглотилось новой формой «упаковки смысла», носителем информации — теперь это не слово, а смысловесная конструкция. Набор конструкций, их соединение представляют собой макроединицу, которая на самом деле теперь воспринимается снова как норма, а не макро-.

Итак, «сверхбыстрое» мы принимаем за аналогичное *травме на большой скорости*. В то же время, сверхбыстрое характеризуется как «источники без стоков». Отсутствие стоков-сбросов приводит к смещениям структур, центрированных относительно своих осей, а также к смещению локальных структур относительно общей оси и к застреванию на позиции смещенных осей, нарушенного осевого центрирования. Результатом становится «проскакивание» сигнала, непопадание его в точку, для которой он предназначен. В итоге цепочка действий зависает из-за ее прерывности, что не предусмотрено программой, по которой живет личностная модель, модель психики — системы психической реальности, организм.

А что происходит в условиях *психотравмы*, психоэмоциональной травмы, например, в ситуации типа резкого, сверхбыстрого изменения ценностей в обществе, поскольку это травмирует психику, личность того, кто привык к другому набору ценностей? Такой была ситуация в период падения царского режима, породившая реакцию рафинированной интеллигенции на революционные преобразования и приведшая к народной опрошенности-грубости. Такова и ситуация, которая сложилась сейчас в Украине — резко изменились после распада Союза строй, власть, культура, социальные нормы, ценности. Такая же ситуация, наблюдаемая в современном мире, связанная, например, с финансовым кризисом.

Психотравмой может сопровождаться потеря близкого человека как сверхбыстрое изменение качества жизненной ситуации, состава и состояния внутриспсихической и внешней среды человека. Для многих людей психотравмой может быть и потеря любимого животного, птицы и т. п.

Наряду с этим психотравмой может сопровождаться осознанная невозможность достижения чего-то, что является критерием ценности или успешности, или престижности, или ... для определенных людей. Например, достижение соответствующей фигуры, знания языка, положение

ния в обществе, доступность определенной одежды, квартиры и пр.

Особое место занимают случаи, когда такое осознание невозможности достижения чего-то является ложным. Например, человек считает себя толстым, хотя объективно это не так. Однако такой человек делает невероятные усилия, чтобы похудеть, сидит на диете, занимается спортом, ходьбой. Поскольку реальность не соответствует осознаваемому, то такой человек вводит себя в состояние болезни. Таковым состоянием является, например, нервная (психическая) анорексия [27]. По аналогичной модели развивается вся психосоматика, в частности, язвенная болезнь, сахарный диабет, заболевание щитовидной железы, вегетососудистая дистония, ожирение (булимия), алкоголизм, наркомания.

Аналогичным является состояние аутоагрессии, сопровождающееся ауто травмой. Эта ситуация (состояние) возникает из-за того, что человек не может достичь желаемого в том объеме, в той мере и в те сроки, которые он сам установил и считает нормой. Очень часто аутоагрессия матери переносится на ребенка, т. е. неосознанно реализуется в ребенке, либо на уровне отношения матери к ребенку, либо на уровне отношения ребенка к самому себе. Также достаточно часто подобная схема наблюдается в отношении жены к мужу — ее неосознаваемая аутоагрессия по отношению к самой себе в какой-то момент перебрасывается на мужа и реализуется в нем, в его поведении по отношению к самому себе.

Особенно высока и часто встречаема аутоагрессия в творческой среде (актеров, артистов, писателей), в т. ч. у врачей (хирургов, психиатров), психологов, педагогов как синдром самовыгорания.

В современных условиях аутоагрессия приобрела широкое распространение среди людей, которые стремятся достичь успеха. В то же время, именно на мотивации успешности сегодня строятся все формы тренингов. Это приводит к увеличению эффекта, который и так достаточно выражен в условиях конкуренции, ненадежности и нестабильности социально-политической и финансово-экономической ситуации.

Таким образом, рассматривая психо- и психоэмоциональную травму в терминах и с позиций психосинергетики, мы обращаем внимание на то, что структура психики человека и его личности, сознания, деятельности и др. имеет осевое центрирование внутри себя, по отношению к макроструктуре и к своим внутренним структурам на уровне пространственно-временной, ценностной, частотной и других форм организации.

При психотравмах в условиях высокой скорости изменения психического состояния человека и психоэмоционального состояния личности

имеет место такое явление, как *смещение, или децентрирование, осей* в пространственно-временном, ценностном и других уровнях структуры.

В условиях психоэмоциональных перегрузок, которые ощущаются в современном обществе, а также в целой группе профессий следует обращать внимание на степень нагрузки, т. к. в одних случаях срабатывает компенсаторная возможность психической и/или личностной структуры, а в других — не срабатывает, поскольку она оказывается выше критического порога, и тогда мы сталкиваемся с психо- и психоэмоциональной травмой, сопровождающейся нарушением осевого центрирования разных уровней. В данном вопросе определяющая роль принадлежит интервалам и характеру интервалов между сигналами-импульсами/нагрузками, такту их действия, а не таким привычным понятиям классики и неклассики, как «сила/слабость нервной системы», «скорость передачи нервного импульса» (по Павлову), типы темперамента, виды эмоциональности, лабильности/ригидности нервной системы и подвижности.

Заметим, что осевым центрированием частот звука и цвета для человека — его психики, организма и личности — можно принять октаву. Такое утверждение является следствием изучения вопросов методологии синергетики в постнеклассической науке, октавного принципа и октавной гармонии, проведенного представителями московской научной школы [8]. Эти исследования опираются на космомузыкальные коды раннегреческих мифов и рассматривают такие вопросы, как гармония космоса в аспекте синергетической апологии музыки сфер; космологические эволюционные синхронизмы — в аспекте гипотезы космо- и метроритмической сети восприятия и глобальной гармоничности; принцип локальной гармоничности — в аспекте гипотезы глобальности гармонических кодов эволюции (Гарбузов, 1939; Гесиод, 1963; Маслов, 1983; Поппер, 1983; Меркулов, 1984; Мун, 1990; Жмудь, 1994; Лекторский, 1996; Лефевр, 1996; Хоружий, 1997; Пойзнер, Ситникова, 2000; Суворов, 2000; Гринченко, 2001; Еремеев, 2002; Чернавский, 2002; Шредингер, 2002; И. Евин, 2004; Данилевский, 2005) [8, с. 100–116].

На примерах из опыта применения метода «Создающая Сила» для психологической реабилитации нами была рассмотрена форма ЧМТ при политравме [5; 6], выделенная травматологами в самостоятельную из группы тяжелых повреждений головного мозга и названная диффузно-аксональными повреждениями головного мозга (сокращенно ДАП).

Каковы особенности данного повреждения, выделяемые в травматологии?

1. Это следствие высокоэнергетической травмы ускорения, как правило, автотравмы или кататравмы.

2. Отдельных очагов ушиба и размозжения мозга не наблюдается.

3. Основные разрушения локализуются в белом веществе полушарий — происходит разрыв аксонов в результате смещения относительно друг друга различных «слоев» мозгового вещества.

4. Характерно изначальное и длительное коматозное состояние (по типу комы 2 и комы 1, сопровождающееся децеребрацией или декортикацией) с переходом комы в вегетативное состояние, которое может продолжаться до нескольких месяцев и лет.

5. Если и достигается выход из вегетативного состояния, то по мере выхода выявляются множественные парезы (скованность, брадикинезия, олигофазия, малые гиперкинезы), выраженные психические расстройства в виде абулии, аспонтанности, резкой истощаемости. Как уже было сказано, это состояние может продолжаться до нескольких лет.

6. В динамике эта картина сменяется прогрессирующей атрофией мозга.

7. Лечение ДАП — только консервативное и существенно не отличается от лечения тяжелых ушибов мозга (сосудистая, ноотропная, десенсибилизирующая, дегидратирующая, антибактериальная, симптоматическая, витаминная терапия, курс физиотерапии, ГБО, иглорефлексотерапия).

Тип психологической реабилитации по методу «Создающая Сила» проф. И. В. Ершовой-Бабенко разработан в рамках психосинергетики и основан на создании нового характера и режима работы связей между аксонами, их синхронизации с соответствующими зонами организма и уровнями психики.

Для изложения материала в терминах психосинергетики было введено понятие «нарушение осевого пространственного центрирования» (ОПЦ) головного мозга человека, в данном случае возникшее в результате перенесенной политравмы с наличием ДАП головного мозга. Следствием нарушения ОПЦ головного мозга является нарушение осевого пространственно-временного центрирования всего организма (тела), т. е. всех тех зон, в которые направляются соответствующие сигналы (пучки и ансамбли сигналов) мозговой деятельности (синхронизирующие, активизирующие, тормозящие). Было введено также понятие «нарушение осевого временного центрирования» (ОВЦ) мозговых процессов.

В соответствии с методологическими представлениями постнеклассической науки мы приходим к явлению пространственно-временной организации самоорганизующихся ОНС различной природы, выделенных и описанных в теории изменений и диссипативных сред И. Пригожина (1947; 1986; 2003), в синергетике Г. Хакена (1991; 2000), в психосинергетике И. В. Ер-

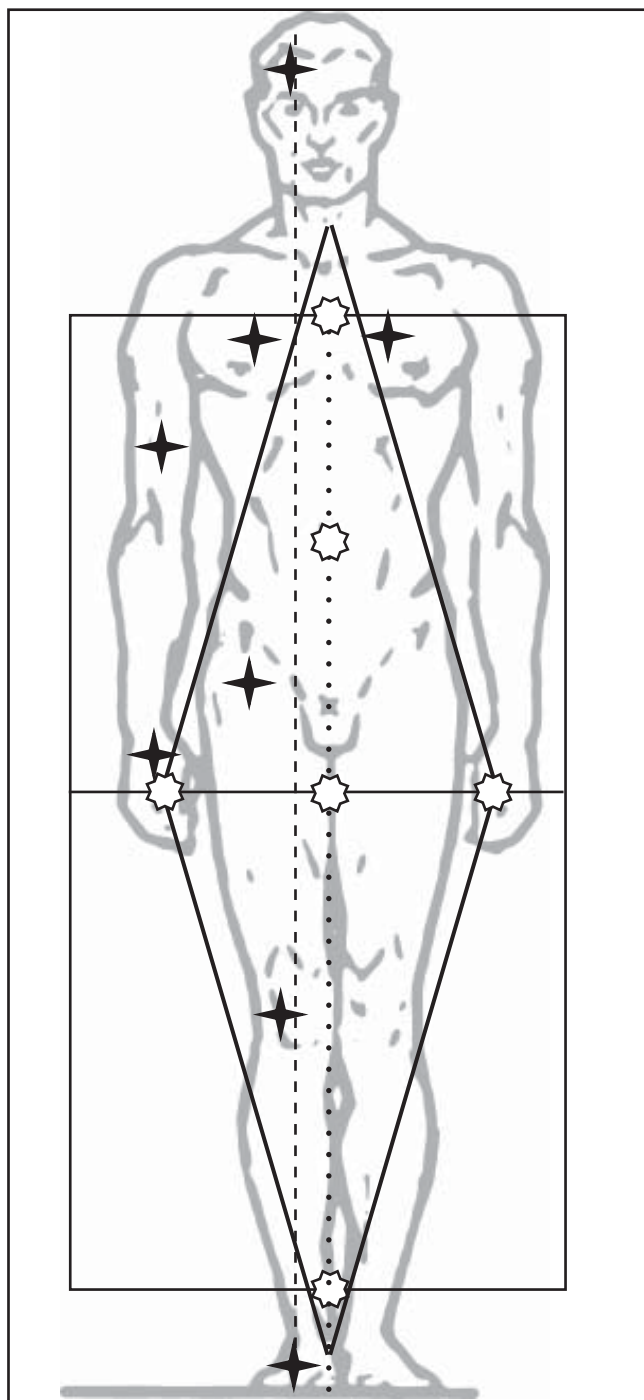
шовой-Бабенко (1989; 1992; 2005), в нелинейной динамике Г. Малинецким (2006) и др. [1–8; 11; 12; 13]. К данному классу сред, как уже было сказано выше, постнеклассическая наука относит психику, головной мозг, организм человека, био-, ноо- и альфасферы [3; 4; 9]. В рассматриваемых в работах [5; 6] случаях ДАП — это работа головного мозга, организма и психики.

В терминах психосинергетики было введено также понятие «нарушение осевого пространственно-временного центрирования» (ОПВЦ) головного мозга, в частности, в условиях ДАП головного мозга. Также в этих терминах было рассмотрено функционирование организма и психики в единстве трех систем: мозг, организм, психика (в прижизненной фазе), оперируя термином «психомерная среда», т. е. среда, в которой психика является или становится управляющим параметром [3–6; 11; 12].

Под управляющим параметром (УП) в психосинергетике, вслед за синергетикой Г. Хакена, принято понимать сверхмедленные «вечные» переменные как мегауровень, вышележащий над макроуровнем. Управляющие параметры выполняют роль параметров порядка для макроуровня. Плавное изменение УП, можно преобразовывать системы нижележащих уровней. Иногда эти изменения выглядят весьма бурно, кризисно, и тогда говорят о критических (бифуркационных) значениях УП. Эти параметры входят в триаду уровней. Под параметрами порядка (ПП) принято понимать долгоживущие коллективные переменные, задающие язык среднего макроуровня. Сами они образованы и управляют быстрыми, короткоживущими переменными, задающими язык нижележащего микроуровня. Последние быстрые переменные ассоциируются для макроуровня с бесструктурным «тепловым» хаотическим движением, неразличимым на его языке в деталях [2].

Важным моментом в рассмотренных в работах [5; 6] случаях политравмы ЧМТ по типу ДАП головного мозга является смещение относительно друг друга травмированных отделов тела, т. е. ОПЦ тела, наряду со смещением относительно друг друга различных «слоев» мозгового вещества (рис. 6).

Например, на рис. 6 мы видим расположение травм, полученных пациентом А. при кататравме (авиа). Все травмы, а это травмы головы, предплечья, кисти, тазобедренной зоны, колена и стопы с соответствующими зонами переломов, расположены по правой стороне тела. Это и смещение ОПЦ тела в образе и/или конструкции другого уровня, одновременно представленных в психике. Это обнаруживается с помощью определенного типа диагностики и выражено разделенностью вертикальной и горизонтальной зон в фиксируемом восприятии пространстве —



- ★ Травма
- • • Нормальная ось
- ⚙ Кристалл
- - - Смещенная ось

Рис. 6. Расположение травм, полученных пациентом А. при кататравме (авиа)

вертикальное воспринимается отдельно от горизонтального и отдельно представлено в памяти. Также и горизонтальное — воспринимается и представлено отдельно от вертикального (рис. 7).

Как видно на рис. 7, б, они не только не совмещаются, как это должно быть в норме (см. рис. 7, а), но даже частично не пересекаются и не соприкасаются.

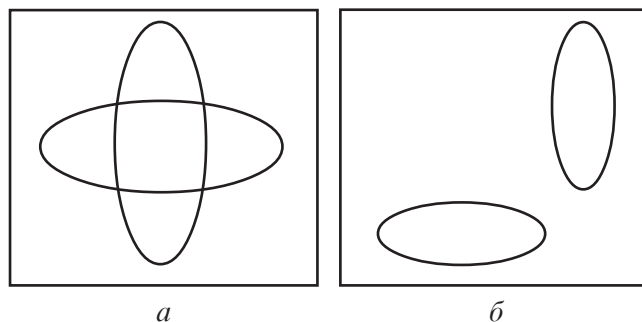


Рис. 7. Расположение вертикальных и горизонтальных зон в фиксируемом восприятии пространстве: а — нормальное расположение вертикальной и горизонтальной осей; б — смещенное расположение вертикальной и горизонтальной осей

В рассматриваемом случае можно говорить о явлении фрактальности, выраженном разрывом связей на уровне головного мозга (аксоны), на уровне психики (образ, конструкция), на уровне тела (перелом, разрыв мышц, сухожилий, прерыванность нервного сигнала).

Фракталы (фрактальные объекты) — одно из «собственных», «особых» понятий синергетики, где одно из определений гласит, что это множества, которые обладают свойством самоподобия, масштабной инвариантности, т. е. малый фрагмент структуры фрактального объекта подобен другому, более крупному фрагменту или даже структуре в целом [2, с. 40, 43]. В психосинергетике применяется уточнение, что в отношении психики мы подразумеваем существование единства пространственно-временной фрактальности как на разных уровнях и в разных фазах психики, так и на уровне гиперсистемы в целом (концептуальная модель психосинергетики «целое в целом») [4; 11; 12; 15; 23; 26–30].

Согласно вышеизложенному, для каждого из рассматриваемых случаев была разработана и реализована авторская методика психолого-реабилитационной работы «Осевое пространственно-временное центрирование» (методика ОПВЦ) с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Психолого-реабилитационная программа исходит из того, что управляющим параметром при ДАП становится смещение пространственно-временного осевого центрирования в мозге, теле и психике, из-за чего сигнал, посылаемый мозгом, не находит адресата ни в теле/организме, ни в психическом «изображении». Не получив подтверждения, мозг снова посылает сигнал и снова туда же, но опять не получает подтверждения. Поскольку мозг, также как и тело, и психика, имеет осевое смещение в результате ДАП, то он не корректирует адресата сигнала, а лишь повторяет его множество раз. Итогом такого по-

вторения становится судорожное состояние мышц.

В теоретическом плане психолого-реабилитационный курс по методу проф. И. В. Ершовой-Бабенко базируется на методологических основаниях постнеклассической науки конца XX — начала XXI в. и разработан в контексте психосинергетики — научного направления и методологии исследования психомерных систем/сред, давшего нам возможность создать психосинергетическую теорию гиперсистемы/развития психики. Подробнее это представлено в докторской диссертации (1993) и двух авторских монографиях — «Методология исследования психики как синергетического объекта» (1992) и «Психосинергетические стратегии человеческой деятельности (Концептуальная модель)» (2005) [3; 4], а также в двух коллективных монографиях — «Постнеклассика: философия, наука, культура» (2009) [18] и «Постнеклассические практики: опыт концептуализации» (2010) [20–22]. (Работа выполнялась при поддержке Национальной академии наук Украины, Института философии НАН Украины, Института психологии АПН Украины, Института патологии позвоночника и суставов им. проф. Н. И. Ситенко НАМН Украины и Одесского национального медицинского университета, а также Российской Академии наук и Института философии РАН, Российского гуманитарного научного фонда и РАГС при президенте РФ.)*

Во всех случаях в результате применения авторской программы работы психолога-реабилитолога достигнут выраженный стойкий терапевтический, неврологический и психологический эффект. У пациентов восстанавливались память и интеллект (у некоторых — в полном объеме), двигательная активность, устойчивость при ходьбе и без палочки, уменьшалась потливость, что дало возможность вернуться к нормальной трудовой деятельности.

Рекомендована программа дальнейшей реабилитации.

Классификация уровней восстановления при психолого-коррекционных мероприятиях, осуществляемых психологом-реабилитологом при психоэмоциональной и политравме:

* Работа выполнена в рамках международного исследовательского Проекта «Постнеклассическая методология: становление, развитие, принципы, перспективы» (№ 08-03-16059), поддержанного Российским гуманитарным научным фондом (РГНФ) и Национальной Академией наук Украины, а также международного (российско-украинского) проекта «Постнеклассические практики в меняющемся мире» (Постановление Президиума НАН Украины № 125 от 23.04.2008 г. и при финансовой поддержке РГНФ № 08-03-91309aU (2009) [11; 12; 18; 20–22] и научно-исследовательской деятельности кафедры философии Одесского национального медицинского университета «Культура нелинейного мышления: концептуальная модель» (№ 0103U007948), «Методологические проблемы разработки новой теории психики и ноэтики» (№ 0108U011002) [5; 6; 11; 12; 15; 18–20].

1. Индивидуально-психологический — состояние внутреннего мира личности (уныние, апатия, неверие в себя заменяются спокойным состоянием, бодростью, верой в свои возможности, упорством и терпением в работе над собой).

2. Социально-индивидуально-психологический — поступки больного по отношению к самому себе (опрятность, дисциплинированность, собранность, планирование, контроль, фиксация и объективная оценка достижений).

3. Социально-психологический — общение с другими, уверенность в себе, корректная оценка поведения окружающих и т. д.

4. Классификация критериев оценки восстановительных результатов при психолого-реабилитационных мероприятиях, осуществляемых психологом-реабилитологом в условиях психоэмоциональной и политравмы:

а) воспроизводительный (воспроизводительно-подчинительный):

- двигательный;
- эмоциональный;
- информационно-эмоциональный;
- интеллектуальный;
- личностный (подчинительный — стремится кому-то подчиняться, имитировать);

б) создающий/креативный (создание новых комбинаций):

- информационно(фактологично)-эмоциональный;
- интеллектуальный (фактологический);
- личностный (фактологически-имитационный);
- духовный (фактологически-имитационный);

в) создающий/творческий (создание нового):

- информационный;
- личностный;
- духовный.

Все вышеизложенное, а также [18–23] позволяют сделать следующие выводы.

К настоящему времени через исследование психики как гиперсистемы синергетического порядка, представление ее как сверхсложной психомерной среды раскрыт «постнеклассический характер психосинергетики», показаны ее место в структуре философии и науки конца XX в., психомерные следствия в постнеклассике как методология постнеклассического этапа развития науки (постнеклассики), тесно связанная, а во многом основанная, на новой теории самоорганизации, наиболее широко разработанной в рамках синергетики, а также возможность применения позиций психосинергетики в философии, методологии науки, гуманитарном знании, медицине [5; 6; 18–20].

Это позволило сделать философский и теоретико-методологический переход от человекомерности как социосинергетичности (социальных

проявлений человека, рассмотренных с позиций синергетики) к изучению психомерности любых социальных и других проявлений человека [20–22]. Предложены психосинергетические стратегии исследования человеческой деятельности — альфалогия, метод «Создающая Сила», концептуальная модель «целое в целом» и другие модели психосинергетики [4].

Разработаны единые концептуальные основания теории политравмы, исходя из концептуальных моделей психосинергетики [20–22], что создало возможности для разработки собственно теории политравмы как постнеклассической мета-теории, соотносимой с психосинергетической теорией гиперсистемы психики, теорией развития психики (СПР), психо-, эмоциональной и личностной (ценностная, когнитивная) травмы, с психосинергетической теорией ЧМТ в условиях ДАП головного мозга. На этих основаниях базируются метод «Создающая Сила» и входящие в него методики и нанотехнологии, положенные в основу психолого-реабилитационных и медико-психологических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пригожин И. Неравновесная термодинамика / И. Пригожин, Д. Кондепуди. — М., 2002. — 483 с.
2. Хакен Г. Синергетика : монография / Г. Хакен. — М. : Мир, 1980. — 404 с.
3. Ершова-Бабенко И. В. Методология исследования психики как синергетического объекта : монография / И. В. Ершова-Бабенко. — Одесса : ОДЭКОМ, 1992. — 124 с.
4. Ершова-Бабенко И. В. Психосинергетические стратегии человеческой деятельности (Концептуальная модель) : монография / И. В. Ершова-Бабенко. — Винница : NOVA KNYGA, 2005. — 368 с.
5. Проблема психологической реабилитации при политравме / И. В. Ершова-Бабенко, В. П. Топор, Ю. В. Сухин [и др.] // Медицина и ... — 2008. — № 3. — С. 53–61.
6. Проблема психологической реабилитации при политравме / И. В. Ершова-Бабенко, В. П. Топор, В. В. Решетняк [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2008. — Т. 14, № 3. — С. 53–55.
7. Малинецкий Г. Г. Нелинейная динамика и хаос. Основные понятия : учеб. пособие / Г. Г. Малинецкий, А. Б. Потапов. — М. : КомКнига, 2006. — 240 с.
8. Буданов В. Г. Методология синергетики в постнеклассической науке и в образовании / В. Г. Буданов. — М. : Изд-во ЛКИ, 2007. — 232 с.
9. Кордюм В. А. Биоэтика — ее прошлое, настоящее и будущее / В. А. Кордюм // Практична філософія. — 2001. — № 3. — С. 4–21.
10. Николис Г. Познание сложного. Введение / Г. Николис, И. Пригожин ; пер. с англ. — М. : Мир, 1990. — 334 с.
11. Ершова-Бабенко И. В. Методологические проблемы разработки новой теории психики в свете постнеклассических практик / И. В. Ершова-Бабенко // Постнеклассические практики: определение предметных областей : материалы междунар. междисциплин. семинара. — М. : Изд-во МаксПресс, 2008. — С. 53–61.
12. Ершова-Бабенко И. В. Методология психосинергетики в постнеклассических исследованиях агрессивности человекомерной среды / И. В. Ершова-Бабенко // Постнеклассические практики и социокультурные трансформации : материалы 6-го междунар. междисциплин. семинара. — М. : МаксПресс, 2009. — С. 135–139.
13. Князева Е. Н. Сложноорганизованные системы : монография / Е. Н. Князева, С. П. Курдюмов. — М. : Мир, 1994. — 236 с.
14. Степин В. С. Синергетика и системный анализ / В. С. Степин // Синергетическая парадигма. Когнитивно-коммуникативные стратегии современного научного познания. — М. : Прогресс — Традиция, 2004. — С. 58–77.
15. Ершова-Бабенко И. В. Методология и проблема разработки новой теории психики в свете постнеклассических практик / И. В. Ершова-Бабенко // Totallogy. Постнеклассичні практики. — К. : Вид-во Центру гуманітарної освіти НАНУ, 2008. — Вип. 19.
16. Белинцев Б. Н. Физические основы биологического формообразования / Б. Н. Белинцев ; под ред. М. В. Волькенштейна. — М. : Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1991. — 256 с.
17. Кордюм В. А. Наша «шагреновая кожа» — это наша проблема. Нам ее решать / В. А. Кордюм. — К. : Логос, 2006. — 264 с.
18. Постнеклассика: философия, наука, культура : коллектив. монография / отв. ред. Л. П. Киященко, В. С. Степин. — СПб. : Изд. дом «Мирь», 2009. — 672 с.
19. Культура нелинейного мышления: концептуальная модель : отчет о НИР (заключ.) / Одес. гос. мед. ун-т ; кафедра философии. — № 0103U007948. — Одесса, 2008. — 120 с.
20. Ершова-Бабенко И. В. Место психосинергетики в постнеклассике / И. В. Ершова-Бабенко // Постнеклассика: философия, наука, культура : коллектив. монография / отв. ред. Л. П. Киященко, В. С. Степин. — СПб. : Изд. дом «Мирь», 2009. — С. 460–488.
21. Ершова-Бабенко И. В. Психомерные среды в контексте психосинергетики и их роль в постнеклассическом понимании социума — нелинейное целое в нелинейном целом / И. В. Ершова-Бабенко // Синергетическая парадигма. Социальная синергетика. — М. : Прогресс — Традиция, 2009. — С. 314–326.
22. Ершова-Бабенко И. В. Постнеклассические практики: концептуальные модели психосинергетики / И. В. Ершова-Бабенко // Постнеклассические практики — опыт концептуализации : коллектив. монография. — М. : МаксПресс, 2010. — С. 135–151.
23. Ершова-Бабенко И. В. Личностная политравма в условиях диффузного повреждения ценностных связей личности на культурно-национальном государственном уровне. Концепция осевого центрирования личности и ее ценностной сферы / И. В. Ершова-Бабенко // Культурное многообразие: от прошлого к будущему : тексты участников 2-го Рос. культуролог. конгр. с междунар. участием. Санкт-Петербург, 25–29 ноября 2008 г. — СПб. : Эйдос, 2010. — С. 3085–3093.
24. Добронравова И. С. Синергетика: становление нелинейного мышления : монография / И. С. Добронравова. — К. : Либідь, 1990. — 230 с.
25. Каган М. С. О синергетическом подходе к построению современной онтологии / М. С. Каган // Синергетическая парадигма. Когнитивно-коммуникативные стратегии современного научного познания. — М. : Прогресс — Традиция, 2004. — С. 350–367.
26. Ершова-Бабенко И. В. Концептуальные основания методологии исследования самоорганизующихся сред различной природы. Философское осмысление. Психосинергетика. (Реферат, Введение, Разделы 3–5, Выводы) : отчет о НИР (заключ.) / И. В. Ершова-Бабенко ; Одес. гос. мед. ун-т, кафедра философии. — УДК 005, № 01964001840. — Одесса, 1998. — 23 с.
27. Ершова-Бабенко И. В. Исследование влияния агрессивности информационно-эмоциональной среды (нервная анорексия) / И. В. Ершова-Бабенко // Український вісник неврології. — 2002. — Т. 10, вип. 1 (30). Додаток. — С. 81–82. (Матеріали 2-го Нац. конгр. неврологів, психіатрів та наркологів України).
28. Ершова-Бабенко И. В. Проблема экологии психики в условиях агрессивности информационно-эмоцио-

нальной среды. Психосинергетическая концепция / И. В. Ершова-Бабенко // Український вісник неврології. – 2002а. – Т. 10, вип. 1 (30). Додаток. – С. 81. – (Матеріали 2-го Нац. конгр. неврологів, психіатрів та наркологів України).

29. Ершова-Бабенко И. В. Концептуальная модель психики и специальный механизм пространственно-временной организации как самостоятельной, не сводимой к ге-

нетической программе / И. В. Ершова-Бабенко // 3-и чтения В. В. Подвысоцкого. Одесса, 27–29 мая 2004 г. : тез. докл. науч. конф. – Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2004. – С. 37–39.

30. Аршинов В. И. «Сетевой путь» современной нано-техно-научной практики / В. И. Аршинов // Постнеклассические практики и социальные трансформации. – М. : МаксПресс, 2009. – С. 63–73.

УДК 159.955

І. С. Добронравова, д-р филос. наук, проф.

РОЗУМІННЯ ЧАСУ ПІСЛЯ ПРИГОЖИНА

Київський національний університет ім. Т. Г. Шевченка, Київ, Україна

УДК 159.955

І. С. Добронравова

ПОНИМАНИЕ ВРЕМЕНИ ПОСЛЕ ПРИГОЖИНА

Киевский национальный университет им. Т. Г. Шевченко, Киев, Украина

Взгляды И. Пригожина на проблему времени рассматриваются в контексте современной революции в естествознании. В частности, введенное Пригожиным понятие внутреннего времени дополнено понятием комплексного времени.

Ключевые слова: самоорганизация, время, внутреннее время, комплексное время.

UDC 159.955

I. S. Dobronravova

UNDERSTANDING OF TIME AFTER PRIGOZHIN

The Kyiv National University named after T. G. Shevchenko, Kyiv, Ukraine

In this article I. Prigozhin's views on problem of time in context of today's scientific revolution are concerned. Particularly Prigozhin's notion of inner time is added by notion of complex time.

Key words: self-organization, time, inner time, complex time.

Ілля Пригожин вважав, що найважливіші зміни сучасної наукової революції пов'язані зі зняттям попередніх обмежень у науковому розумінні часу. Це відбулося завдяки зверненню точного природознавства — фізики і хімії — до теми становлення. Нелінійний світ включає у себе становлення і тому набуває рис темпоральності, тобто незворотності та минущості процесів і явищ. Самоорганізація при цьому розглядається як спонтанний процес становлення цілісних складних систем.

Саме завдяки неоднозначності вибору в точках біфуркації час у теоріях самоорганізації набуває справжньої незворотності. На відміну від лінійних динамічних теорій — класичних, релятивістських, квантових (де час зворотний), у термодинаміці дисипативних структур час перестає бути простим параметром, а стає поняттям, що виражає темп і напрямок подій.

І. Пригожин добре розумів, що звернення до теми становлення потребує перегляду філософських і, більш того, культурних засад наукової діяльності, відмови від класичного ідеалу наукової раціональності. Ось як описував він цей ідеал: «Для Бога все є даність. Нове, вибір або спонтанні дії відносні з нашої, людської точки зору. Подібні теологічні погляди, здавалось, повністю підкріплялись відкриттям динамічних законів руху. Як писав Ляйбніц, “в найменшій субстанції погляд, проникливий, як погляд божества, міг би прочитати всю історію Всесві-

ту”*. Таким чином, відкриття незмінних детерміністичних законів зближувало людське знання з божественною, позачасовою точкою зору» [10, с. 6].

Перехід до відкритого діалогу з природою призводить до відмови від класичного ідеалу раціональності, позбавляючи при цьому європоцентризм із його претензією на єдино вірну прогресивну цивілізаційну позицію будь-яких раціональних підстав. Проте людина перестає себе відчувати чужою світу природи. У книзі «Порядок з хаосу» Пригожин, говорячи про це відчуття відчуження, наводить слова Нобелівського лауреата Жака Моно (одного з біологів, які розшифрували генетичний код людини): «Людина повинна, врешті, прокинутись від тисячолітнього сну і, прокинувшись, вона опиниться в повній самотності, в абсолютній ізоляції. Лише тоді вона зрозуміє, що, подібно цигану, вона живе на краю чужого їй світу, світу, глухого до її музики, байдужого до її сподівань, як і до її страждань чи злочинів»** [11, с. 43].

Протиставлення минущості людського життя вічній природі, підкріплене зворотністю лінійних законів природи, приводило до думки про ілю-

* Цит. за: Предисловие к книге Лейбница «Новые опыты о человеческом разумении автора системы предустановленной гармонии». Русский перевод: Лейбниц Г. В. Сочинения в четырех томах. – М. : Мысль, 1983. – Т. 2. – С. 56.

** Тут і далі переклад українською наш — авт.

зорність часу, думки, абсурдної в устах смертної істоти. Однак цю думку поділяють кращі інтелектуали людства (відомо, що Ейнштейн писав удові свого кращого друга про нав'язливість ілюзії часу).

«Парадокс часу не був осмислений до другої половини ХХ століття, — вважав І. Пригожин. — До цього часу закони динаміки уже давно сприймалися як вираз ідеалу об'єктивного знання. А оскільки з цих законів випливала еквівалентність між минулим і майбутнім, будь-яка спроба надати стрілі часу деяке фундаментальне значення наштовхувалася на впертий спротив як загроза ідеалу об'єктивного знання. За різницю між минулим і майбутнім несемо відповідальність ми, бо в наш опис природи ми вносимо апроксимацію... Зараз ситуація інша. Ми знаємо, що незворотність ... відіграє істотну, конструктивну роль. Ми діти стріли часу, еволюції, а ніяк не її творці» [10, с. 5].

Спрямованість часу передбачалася ще класичною термодинамікою. Напрямок «стріли часу» задавався там зростанням ентропії. Ця так звана термодинамічна стріла часу — не єдина в класичній науці. «Електродинамічна стріла часу» була пов'язана з вибором серед розв'язків рівнянь Максвелла в класичній електродинаміці тільки тих, які описують спостережувані явища: розповсюдження з певною швидкістю електромагнітних хвиль, що запізнюються, тобто, наприклад, розходяться від лампи як джерела світла після її ввімкнення, а не сходяться до неї. Інші хвилі, так звані випереджуючі, у природі не помічені, отже, відповідний розв'язок теоретичних рівнянь виключається з розгляду. Таким чином, феноменологічно (тобто виходячи з наявних феноменів) розрізняється минуле і майбутнє, а отже, встановлюється напрямок «стріли часу».

Може здатися, що «термодинамічна стріла часу», на відміну від «електродинамічної», не феноменологічна, а теоретична. Та це не так. Справа в тому, що сама термодинаміка є феноменологічною теорією. Її принципи про збереження енергії та зростання ентропії в закритих системах, близьких до рівноваги, формулюються як висновок із виявленої на практиці неможливості створення вічних двигунів першого і другого роду. Пізніше Л. Больцман запропонував статистичну фізику, що створювала підґрунтя для термодинаміки на основі атомно-кінетичної теорії. У ній напрямок «стріли часу», пов'язаний зі збільшенням ентропії при наближенні до рівноваги, розглядався як найбільш ймовірний, а не необхідний. Тут і виникнув парадокс часу, на який посилається І. Пригожин у вищенаведеній цитаті.

Справа в тому, що динамічні закони руху атомів або молекул, які утворюють середовище, зворотні, тобто зберігають свій вигляд при зміні знаку часового параметра (відповідно, напрямку часу). На їх основі минуле і майбутнє не розріз-

ненні. Однак в імовірнісних рівняннях для середніх значень, що відповідають законам термодинаміки, присутня незворотність.

До останньої наукової революції суперечність між динамічним і термодинамічним способами опису дійсності та розумінням часу розв'язувалася у методології фізики, так би мовити, на користь динаміки. Тобто динамічний опис вважався фундаментальним, а друге начало термодинаміки — результатом наближених процедур, пов'язаних із макроскопічним розглядом. Така думка підтримувалася і тією обставиною, що динамічний опис у системах, розглянутих термодинамікою, здійснювався на мікроскопічному рівні. Стандартна ж пояснювальна схема пов'язувала пошуки сутності зі зверненням до більш низького рівня структурної організації матерії. Динамічний опис розглядався як більш фундаментальний ще й через його мікроскопічність.

У зв'язку з проблемою незворотності зауважимо, що дійсний розгляд історичної послідовності утворення скупчень елементів середовища показав би незворотність цієї послідовності, незважаючи на динамічні закони зіткнень цих елементів, що призводить до відповідних скупчень. Статистична інтерпретація працює з середніми значеннями, використовуючи правило Гіббса, за яким передбачається однакова ймовірність усіх мікроскопічних станів, що відповідають певному макроскопічному стану. Тобто якщо, згідно з розподілом, що описує стан системи при певних значеннях температури, тиску і об'єму, певна кількість молекул повинна мати одну швидкість, а друга — іншу, то які саме молекули будуть мати такі швидкості абсолютно неважливо. Таким чином, статистична інтерпретація пов'язана з мікроскопічною динамікою не за напрямком, а за правилом Гіббса. Уявлення про те, що зворотність динамічних законів означає зворотність описуваних ними мікроскопічних процесів, не коректне.

І. Пригожин, поділяючи думку про фундаментальність мікроскопічного підходу, проводив важливу роботу зі встановлення відповідності між термодинамікою і динамікою (у її класичному і квантовому варіантах). З цією метою він займався проблемою точного виводу основного кінетичного рівняння з динаміки. Сама можливість такого виводу обумовлюється введенням операторів, які явно порушують симетрію щодо обернення часу, тобто незворотність, спостережувану на макрорівні, і з самого початку передбачається й при мікроскопічному розгляді. Введення операторів ентропії і часу приводить до виділення «внутрішнього часу системи» [9, с. 234]. При цьому друге начало термодинаміки розглядається як фундаментальний динамічний принцип. Пригожин писав: «Застосування другого начала дозволяє нам визначити новий внутрішній час, який, у свою чергу, дає можливість сформулювати порушення симетрії, що лежить в

основі другого начала. Як було показано, введений нами внутрішній час існує тільки для нестійких динамічних систем. Його середнє узгоджується з динамічним часом (у відповідних ситуаціях)» [9, с. 246]. Однак І. Пригожин наголошував: «За своїм наручним годинником ми можемо виміряти свій середній внутрішній час, але поняття зовнішнього і внутрішнього часу зовсім різні» [9, с. 246]. Цікаво, що введення внутрішнього часу пов'язане з нелокальним описом системи і в просторі, і в часі. У ситуаціях динамічної нестійкості, коли можна ввести внутрішній час, поняття траєкторії у фазовому просторі стає незастосовним, а теперішнє перестає бути моментом, воно отримує тривалість, визначену характерним часом [9, с. 236, 241–243].

Розвиваючи уявлення про внутрішній і зовнішній час, можна скористатися їх розрізненням для визначення співвідношення між стійкими й нестійкими структурами [4, с. 65–87]. При цьому найбільш фундаментальні стійкі структури нашого світу — молекули, атоми, ядра — треба розглядати як результат попередньої самоорганізації.

Хоча структура нижчого рівня як елемент може брати участь у нерівноважному процесі утворення структури вищого рівня, тобто у процесі, характеризованому внутрішнім часом самоорганізації структури вищого рівня, для елемента цей час виступає як зовнішній. Внутрішні ж процеси у структурі, що відіграє роль елемента, є періодичними і тому не асоціюються з часом, зрозумілим як вираз темпу і спрямованості подій.

Для характеристики внутрішнього і зовнішнього часу Пригожин користується поняттями Аристотеля, який розрізняв рух як перетворення (метаболе) і переміщення (кінезис), і асоціює з першим типом руху внутрішній час системи, а з другим — зовнішній. Якщо врахувати, що внутрішній час системи є дійсним, тобто незворотним, лише для процесів її становлення, то можна вважати, що при періодичному відтворенні системою себе як цілого її внутрішній час набуває фіктивного, уявного характеру. Це означає, що для більш повного і точного розуміння процесів саморозвитку матерії можна використовувати поняття комплексного часу [1; 11]. Тоді ми можемо описувати події, що відбуваються у світі, як такі, що розгортаються не на лінії дійсного часу, а в площині комплексного часу.

Розглянемо конкретний приклад. Нехай сформувалося ядро заліза і температура знизилася до характерних атомних величин. Потіку енергії через ядерну систему, тобто взаємодії з середовищем на рівні ядерних величин, немає. Ядро застигло у своєму розвитку, це стійка форма. Хоча рух складових ядра (нуклонів) існує, у силу своєї періодичності він відбувається в уявному часі. Заповнюються атомні оболонки — виникає струк-

турування матерії на новому, атомному рівні. Поки відбувається обмін речовиною й енергією із зовнішнім світом, самоорганізація матерії на цьому рівні — спрямований процес. Це означає, що існує дійсний внутрішній час як тривалість процесу фазового переходу, який описується принципами самоорганізації. Ця тривалість «моменту» трансформації задає і масштаб часу, характерний для цього рівня і процесу. Із завершенням формування атомних оболонок знову ж таки залишається тільки періодичність руху субатомних структур. «Стріла часу» встановлюється впродовж уявної осі. Таким чином, періодичність руху, математично виражена періодичністю хвильової функції, є ознакою того, що, коли система стає цілим, її внутрішній час стає уявним, це й відображає високу стійкість даної цілісності.

Розгляд внутрішнього часу самоорганізовуваної системи як комплексної величини дає можливість віднайти межі застосовності ідеалізованих уявлень щодо зворотності часу лінійної науки з точки зору нелінійної науки. Ці уявлення працюють, допоки відповідні внутрішні процеси самовідтворення динамічно стійкої системи можна розглядати як періодичні. Процеси самоорганізації, що розуміються як становлення нового цілого, характеризуються розрізненням минулого і майбутнього, а отже, неінваріантністю відповідних нелінійних рівнянь при зміні знаку часового параметра. Так фізичною мовою виражається незворотність часу [7; 8; 12; 13].

Важливо, що ця незворотність присутня в теорії, а не є феноменологічно введеною, як це було зі «стрілою часу» і в класичній, і навіть у некласичній фізиці. Дійсно, і космологічна, і квантовомеханічна «стріли часу» в некласичній фізиці також вводяться на рівні явищ, а не укорінені в теорії, що стає зрозумілим, зважаючи на лінійність квантової та релятивістської механік. Квантовомеханічна «стріла часу» пов'язана з тим, що при вимірюванні відбувається незворотна редукція хвильового пакета, який описує потенційні можливості мікрочастинки. Мається на увазі та обставина, що коли при вимірюванні ми виявляємо частинку, скажімо, у якійсь точці простору, то інші її можливості перебування в просторі, задані хвильовою функцією, незворотно зникають. Космологічна «стріла часу» фіксує незворотність розширення простору Всесвіту (або розбігання Галактик у просторі), про яке свідчить зсув у спектрах випромінювання далеких зірок у червоний бік, тобто у бік зниження частот. Цей феномен трактується як ефект Допплера (зменшення частоти хвиль, джерелом яких є об'єкт, що віддаляється від спостерігача). Отже, і ці «стріли часу», виявлені некласичною фізикою, є феноменологічними.

У нелінійній науці розрізнення минулого і майбутнього можливе на рівні теорії. Нелінійні рівняння, на відміну від лінійних, мають більше ніж

один розв'язок. Графік розв'язку цих рівнянь розгалужується (у найпростішому випадку роздвоюється), коли відповідні параметри набувають певного критичного значення. Точки цього розгалуження у фазовому просторі називають особливими точками (якщо розгалуження є роздвоєнням, це точки біфуркації). Стрибкоподібну зміну однієї з пов'язаних нелінійною залежністю величин при плавній зміні іншої називають математичною катастрофою.

В особливих точках, де відбуваються математичні катастрофи, спонтанно порушуються вихідні симетрії. Так, порушуються внутрішні симетрії в нелінійних єдиних теоріях фундаментальних фізичних взаємодій. Але більш наочними є порушення часових і просторових симетрій у процесі самоорганізації. Можливість теоретично розрізнити минуле і майбутнє в особливих точках, тобто порушення симетрії між ними, виражає незворотність часу. На емпіричному рівні це проявляється в самоорганізації структур у середовищі, яке до цього було просторово однорідним. Ці новоутворення можуть мати власні просторові та часові симетрії, але вихідна однорідність простору і часу порушується. Отже, темпоральність як спрямованість часу є неодмінною рисою процесів, описуваних теоріями самоорганізації.

У філософії науки Нового часу розгляд понятійного змісту категорій простору і часу звичайно базувався на одній із двох концепцій простору і часу: субстанційній або реляційній. Тісний зв'язок між фізичними законами і просторово-часовими властивостями описуваних ними систем може трактуватися двояко. Або ми маємо такі, а не інші закони руху матерії, тому що такими є простір і час (це субстанційна концепція, історичним прикладом якої є абсолютний простір і час у механіці Ньютона), або простір і час як форми існування рухомої матерії виражають властивості цього руху, відносні до них. Така, реляційна, концепція обстоювалася Ляйбніцем, який розглядав простір як порядок співіснування речей, а час — як порядок зміни подій. Фізика ХХ ст. схилилася, скоріш, до реляційної концепції. Так, у загальній теорії відносності Ейнштейна викривленість простору-часу визначається наявністю в ньому гравітуючих мас.

Проте питання про природу «стріли часу» не мало остаточного розв'язання. Дійсно, можливо, що космологічна «стріла часу», яка пов'язує напрямок від минулого до майбутнього з розширенням простору Всесвіту, не визначає природи часу. Тоді в тих релятивістських космологічних моделях, де розширення простору змінюється його стисканням, при зміні напрямку розгортання процесів час не буде рухатися назад, а продовжуватиме послідовно розрізняти минуле і майбутнє, як і до цього. Так само можна розглянути й інші «стріли часу».

У філософії неklasичної фізики пропонувалося деякі процеси (наприклад, мікроскопічні) вважати фундаментальними, такими, що визначають природу простору і часу, а інші (наприклад, макроскопічні) розглядати як такі, що розгортаються в умовах, визначених певними властивостями простору і часу. Справа в тому, що перебіг багатьох подій у світі пов'язаний із властивостями простору і часу. Так, у просторі різних розмірностей неоднаковими є можливості утворення стійких структур із притяжним центром типу планетних систем або атомів. Такі системи не стійкі у просторі з розмірністю, більшою трьох. Розповсюдження невикривленого фронту хвилі неможливе у просторах із парним значенням розмірності простору і т. ін. Та обставина, що ми живемо у світі, влаштованому так, що ми можемо в ньому жити (зокрема, завдяки тривимірності простору в макромасштабах), врахована в антропному принципі в космології. До речі кажучи, дещо містичному, якщо вважати наш світ одним-єдиним.

Сучасна космологічна концепція множинності можливих світів [6] проливає нове світло на зазначену проблему співвизначеності простору-часу з локалізованою в ньому матерією. Ця концепція базується на застосуванні в космології нелінійних єдиних теорій фундаментальних фізичних взаємодій. Розуміння єдності світу як генетичної єдності, єдності за походженням, пов'язує просторово-часові обставини еволюції в світі зі специфікою самоорганізації самого світу. Фундаментальні обставини цієї самоорганізації визначаються історично спочатку на мікроскопічному рівні квантових флуктуацій первинного вакууму, а в подальшому — з роздуванням простору певного світу (дуже швидкого розширення, тому сучасна космологія зветься інфляційною) — масштаби становлення світу набувають мегаскопічного характеру.

Таким чином, історична визначеність (випадковий вибір) певних можливостей спонтанного порушення вихідних симетрій, а отже, певної диференціації матерії, створює умови її подальшої інтеграції (зокрема і просторово-часові умови). Так, багатомірність простору-часу, що має місце в теоріях суперструн для тих мікромасштабів і мегаенергій, за яких ще існувала в перші миті еволюції матерії в нашому світі вихідна симетрія між сильними й електрослабкими взаємодіями, при подальшому порушенні цієї симетрії змінюється в макроскопічних масштабах звичним чотиридимірним простором-часом. Таким чином, вибір із, здавалося б, альтернативних відповідей на питання про співвизначеність простору-часу з локалізованою в ньому матерією виявляється непотрібним, оскільки історичний підхід до еволюції Всесвіту знаходить місце і визначеності просторово-часових властивостей світу шляхом становлення конкретного варіанта елементного

складу матерії світу, і визначеності її подальшої еволюції цими просторово-часовими обставинами [2; 3; 5].

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреев Е. А. Проблема физических оснований целостности самоорганизующихся систем / Е. А. Андреев, И. С. Добронравова, С. П. Ситько // Идея гармонии в научной картине мира. – К., 1989. – С. 108–121.
2. Ахундов М. Д. Концепции пространства и времени: истоки, эволюция, перспективы / М. Д. Ахундов. – М., 1982. – С. 36–37.
3. Вайнберг С. Первые три минуты / С. Вайнберг. – М., 1981. – С. 76.
4. Добронравова И. С. Синергетика: становление нелинейного мышления [Электронный ресурс] / И. С. Добронравова. – К., 1990. – Режим доступа: <http://www.philsci.univ.kiev.ua>
5. Линде А. Д. Раздувающаяся Вселенная / А. Д. Линде // Успехи физических наук. – 1984, окт. – Т. 144, вып. 2. – С. 81–82.
6. Линде А. Д. Физика элементарных частиц и инфляционная космология / А. Д. Линде. – М. : Наука, 1990. – С. 120.
7. Молчанов Ю. Б. Четыре концепции времени в философии и физике / Ю. Б. Молчанов. – М., 1977.
8. Николис Г. Познание сложного / Г. Николис, И. Пригожин. – М., 1990.
9. Пригожин И. От существующего к возникающему / И. Пригожин. – М., 1985.
10. Пригожин И. Время, хаос, квант / И. Пригожин, И. Стэнгерс. – М. : Прогресс, 1994.
11. Пригожин И. Порядок из хаоса / И. Пригожин, И. Стэнгерс. – М., 1986.
12. Пригожин И. Время — всего лишь иллюзия? / И. Пригожин // Философия. Наука. Цивилизация. – М., 1999.
13. Рейхенбах Г. Направление времени / Г. Рейхенбах. – М., 1982.

УДК 618.3-06:616.71-007.234

Г. С. Манасова, канд. мед. наук

TORCH-ИНФИЦИРОВАНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПАТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 618.3-06:616.71-007.234

Г. С. Манасова

TORCH-ІНФІКУВАННЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОСТЕОПАТІЙ У ВАГІТНИХ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У статті наведені дані порівняльного дослідження кальційрегулюючих гормонів, маркерів ремоделювання, а також структурного стану кісткової тканини у здорових вагітних і у вагітних із перинатальним інфікуванням.

Рівень кальційрегулюючих гормонів і маркерів ремоделювання кісткової тканини визначено методом хемолюмінесцентного аналізу. Структурний стан кістки визначено методом ультразвукової денситометрії.

Виявлено вірогідне зниження вітаміну D і остеокальцину в крові у вагітних із перинатальним інфікуванням. Концентрація паратиреоїдного гормону та фрагментів колагену I-го типу (CrossLaps) у крові у вагітних із перинатальним інфікуванням вища, ніж у здорових вагітних. У вагітних обох груп відмічається гіперкальціурія: максимальний рівень екскреції кальцію з сечею спостерігається у вагітних із перинатальним інфікуванням плацентарного комплексу.

Остеопенічний синдром різного ступеня тяжкості виявлений у 81,25 % жінок з інфікуванням фето-плацентарного комплексу.

Ймовірно, активація процесів ремоделювання кісткової тканини у вагітних із перинатальним інфікуванням сприяє збереженню структурно-функціональних параметрів кістки.

Ключові слова: вагітність, кісткова тканина, перинатальна інфекція.

UDC 618.3-06:616.71-007.234

G. S. Manasova

TORCH-INFECTION AS A RISK FACTOR OF OSTEOPATHIA DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The paper presents the data of comparative research of calcium-regulated hormones, remodulation markers, as well as the state of the bone tissue in the healthy pregnant women with the pregnant women suffering from perinatal infections.

The level of calcium-regulating hormones and remodulation markers of the bone tissue were determined by chemiluminescence immunoassay. The bone tissue density was measured by ultrasound bone densitometry.

The levels of the vitamin D-hormones and osteocalcin in the pregnant women with perinatal infections was decreased compared with the healthy pregnant women, while the parathyroid hormone and the CrossLaps levels was exceed. The pregnant women of both groups were observed hypercalcuria, the pregnant women with perinatal infections had the maximal amount of calcium excretion.

Osteopenic syndrome of various degrees was detected in 81.25% of the pregnant women with perinatal infections.

Activation of the process of bone tissue remodulation in the pregnant women with perinatal infections is likely to assist in maintaining the structural and functional parameters of the bone.

Key words: pregnancy, bone tissue, perinatal infections.

Особую роль в состоянии здоровья женщины играет инфекционная патология, имеющая огромное медико-социальное значение как фактор риска нарушения репродуктивной функции.

По данным МЗ Украины, сегодня в нашей стране рождается только 6 % практически здоровых детей; каждый третий ребенок имеет отклонения в физическом и психическом развитии, каждый второй является носителем цитомегаловирусной

(CMV), герпетической (HSV) или другой инфекции группы TORCH. В случае внутриутробного инфицирования (ВУИ) частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности составляет 5,3–27,4 %, мертворождение может достигать 16 % и более [1; 2].

Персистирующая инфекционная патология также влияет и на качество жизни в целом, вызывая клиническую картину вторичного иммунодефи-

цита и хронические воспалительные процессы в различных органах-мишенях. При этом несостоятельность или недостаточная мощность контррегулирующих систем провоцирует избыточное выделение моноцитами и лимфоцитами различных местных ростовых факторов и цитокинов, приводя к многочисленным системным нарушениям и повреждению здоровых тканей [3–6].

В настоящее время выделены цитокины, точкой приложения которых являются процессы ремоделирования костной ткани: ряд цитокинов обладает способностью активировать остеокластогенез (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11, ФНО- α), другие (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-18) подавляют его [4; 5].

При беременности, согласно данным литературы, костная система женщины и кальциевый гомеостаз претерпевают определенные изменения, обусловленные необходимостью минерализации скелета растущего плода и обеспечения последующей лактации. При нарушении компенсаторно-приспособительных механизмов, поддерживающих кальциевый гомеостаз на необходимом уровне, возникает отрицательный кальциевый баланс, который компенсируется только путем усиленной резорбции костной ткани и развития последующей остеопении [7–14].

В свете перечисленных фактов было предположено, что персистирующий воспалительный процесс при TORCH-инфицировании у беременных может усугублять дисбаланс в кальциевом гомеостазе и способствовать развитию остеопатий.

Целью исследования стал сравнительный анализ содержания некоторых биохимических маркеров синтеза и резорбции костной ткани, а также таких кальцийрегулирующих гормонов, как паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D-гормон (его активного метаболита) в крови у здоровых беременных и у беременных с TORCH-инфицированием.

Материалы и методы исследования

Обследовано 80 женщин во втором триместре беременности (21–24 нед.). Основную группу составили 48 беременных с различными вариантами TORCH-инфицирования. Средний возраст соответствовал ($27,16 \pm 0,90$) годам, 28 (58,33 %) из них — первородящие, 20 (41,66 %) — повторнородящие (всем предстояли вторые роды). Тип телосложения у всех женщин нормостенический: средний рост составил ($161,0 \pm 1,3$) см, средний вес — ($61,3 \pm 1,1$) кг.

В контрольную группу вошли 32 беременных в возрасте ($27,25 \pm 0,80$) лет; 12 (37,5 %) из них — первородящие, 20 (62,5 %) — повторнородящие (также предстояли вторые роды). Телосложение у всех также нормостенического типа: средний рост — ($160,0 \pm 1,4$) см, средний вес — ($71,2 \pm 1,3$) кг. Беременность у всех женщин в этой группе протекала без осложнений, экстрагенитальной патологии не

отмечалось. На момент обследования женщины контрольной группы жалоб не предъявляли.

У 8 (16,66 %) беременных из основной группы были жалобы на периодические ноющие боли в области поясницы, у 9 (18,75 %) отмечались судорожные подергивания в икроножных мышцах; 5 (10,41 %) пациенток были вынуждены посетить стоматолога в связи с ухудшением состояния зубов (выпадение имевшихся пломб, появление новых очагов разрушения эмали зубов).

Все беременные из обеих групп прошли общепринятое клинико-лабораторное обследование согласно приказу МЗ Украины № 503. Основная группа была выделена из группы высокого риска ВУИ согласно приказу МЗ Украины № 906 от 27.12.2007 г. С целью верификации TORCH-инфицирования использовались методы ИФА, определение IgM, G и A, определение авидности и аффинности антител в динамике, ПЦР-диагностика, бактериологическое и бактериоскопическое исследование.

Исследование общего, ионизированного кальция (Ca^{+}), фосфора, уровней экскреции кальция и фосфора с мочой проводилось комплексометрическим методом при помощи биологического анализатора электролитов А-15 “Biosystems” (Испания, 2008).

Методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости с помощью аппарата “Sonost-2000” (Южная Корея) определялось структурное состояние кости: на основании измерения Т- и Z-критериев, индекса жесткости кости (ИЖК) измерялась минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Степень тяжести поражения костной ткани оценивалась при компьютерной обработке полученных данных согласно классификации ВОЗ.

Методами иммуноферментного хемолюминесцентного анализа (анализатор “ElecSys”) исследовались такие показатели ремоделирования костной ткани в крови беременных, как остеокальцин (ОК), β -CrossLaps, а также кальцитропные гормоны — 25(ОН) витамин D и ПТГ.

Остеокальцин — неколлагеновый белок, продуцируемый остеобластами, одонтобластами и гипертрофированными хондроцитами и связывающий гидроксипатит. Одним из условий его синтеза является достаточное количество витамина D; существует тесная корреляция между уровнем ОК в крови и скоростью костеобразования. β -CrossLaps — маркер костной резорбции, состоящий из продуктов деградации коллагена 1-го типа (β -С-телопептида-пептид-коллагена 1-го типа) и поступающий в кровь из зоны резорбции; его концентрация позволяет определить темпы разрушения костной ткани [4; 5].

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании беременных основной группы на предмет TORCH-инфицирования

выделен следующий спектр возбудителей. Носителями токсоплазмоза (ТОХО) стали 24 (50 %) беременных, хламидиоза (Chlam) — 16 (33,3 %), герпетической инфекции (HSV) 1 и 2-го типа — 12 (25 %) женщин, цитомегаловирусной (CMV) инфекции — 12 (25 %), кандидоза — 11 (22,9 %), гарднереллеза — 11 (22,9 %), трихомониаза — 3 (6,25 %), микоплазмоза — 2 (4,1 %) женщины. При бактериологическом исследовании *St. aureus* выделен у 8 (16,6 %) беременных, гемолитический стрептококк — у 5 (10,4 %) женщин (табл. 1).

Для многих пациенток была характерна микст-инфекция: сочетание нескольких видов возбудителей.

У 58,33 % пациенток основной группы, кроме наличия фактора инфицирования, выявлена экстрагенитальная патология: хронический пиелонефрит — у 16 (33,3 %) женщин, хронический бронхит — у 4 (9,52 %); еще по 4 (9,52 %) человека имели хронический гастрит и хронический тонзиллит.

Течение беременности в основной группе характеризовалось следующим: у 8 (16,6 %) беременных отмечалась угроза прерывания (выраженный болевой синдром), у 3 (6,25 %) из них — кровомазание вследствие отслойки плаценты, у 3 (6,25 %) пациенток в ранних сроках беременность осложнилась ранним гестозом.

В сроке беременности 10–11 нед. (по данным УЗИ) отмечалась низкая плацентация у 5 (10,4 %)

человек, в сроке беременности 19–20 нед. сохранилось то же расположение плаценты у 3 (6,25 %) женщин. Кроме того, в сроке беременности 19–21 нед. у 3 (6,25 %) беременных выявлено маловодие, у 2 (4,1 %) — признаки плацентита (отек и гипертрофия плацентарной ткани).

Кальций-фосфорный обмен в основной и контрольной группах характеризовался следующими показателями (табл. 2).

В основной группе концентрация общего Ca^{+} в крови составила $(1,89 \pm 0,13)$ против $(2,41 \pm 0,02)$ ммоль/л в контрольной группе, ионизированного — $(0,88 \pm 0,03)$ и $(1,14 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p \leq 0,01$). Уровень фосфора в крови у беременных с ВУИ был незначительно снижен: $(1,08 \pm 0,06)$ и $(1,19 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,1$).

Что касается экскреции Ca^{+} с мочой, то у здоровых беременных $(7,75 \pm 0,07)$ ммоль/л она практически не изменена по сравнению с небеременными женщинами (2,5–7,5 ммоль/л). У беременных с ВУИ потери кальция с мочой составили $(12,40 \pm 0,12)$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Содержание ПТГ и витамина D в крови у обследованных беременных характеризовалось следующими данными (табл. 3).

Уровень ПТГ, активность которого регулируется уровнем кальция в крови, у беременных с ВУИ выше, чем у здоровых беременных: $(18,29 \pm 0,59)$ и $(17,87 \pm 1,10)$ пг/мл соответственно. В силу способности ПТГ моментально (в течение минут) реагировать на снижение уровня Ca^{+} в крови воздействием на все три органа-мишени (кость, кишечник, почки), по-видимому, даже незначительное повышение его функциональной активности может способствовать изменению состояния костной ткани.

Концентрация активного метаболита витамина D — 25-(ОН)-вит D в крови беременных основной группы достоверно ниже, чем в контрольной группе: $(73,79 \pm 1,89)$ и $(87,36 \pm 4,94)$ нмоль/л ($p \leq 0,005$). Активные формы витамина D, кроме того, что регулируют абсорбцию кальция в просвете кишечника и его реабсорбцию в почечных канальцах, принимают участие в модулировании иммунитета и подавлении синтеза провоспалительных цитокинов. По-видимому, низкий уровень витамина D у беременных с ВУИ обусловливается его алиментарным дефицитом,

Таблица 1
Этиологическая характеристика факторов инфицирования фетоплацентарного комплекса, абс. (%)

Возбудитель	ИФА			Бактериоскопия, бактериология	ПЦР
	IgM	IgG	IgA		
Хламидиоз	—	16 (33,3)	2 (4,16)	8 (16,6)	+
CMV	—	12 (25)	—	—	+
HSV	2 (4,16)	12 (25)	—	—	+
ТОХО	—	24 (50)	—	—	—
Трихомониаз	—	—	—	3 (6,25)	+
Кандидомикоз	—	—	—	11 (22,9)	—
<i>Strept. Haemolyt.</i>	—	—	—	5 (10,4)	—
<i>St. aureus</i>	—	—	—	8 (16,6)	—
Микоплазмоз	—	—	—	2 (4,1)	+
Гарднереллез	—	—	—	11 (22,9)	+

Таблица 2
Показатели кальций-фосфорного обмена у здоровых беременных и у беременных с внутриутробным инфицированием

Группа	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизир., ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Кальций в суточной моче, ммоль/л
Нормативные показатели	2,15–2,75	1,05–1,3	0,6–1,3	2,5–7,5
Здоровые беременные, n = 32; 21–24 нед.	$2,41 \pm 0,02$	$1,14 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,03$	$7,75 \pm 0,07$
Беременные с перинатальным инфицированием плацентарного комплекса, n = 48	$1,89 \pm 0,03^{***}$	$0,88 \pm 0,03^{**}$	$1,08 \pm 0,06^{*}$	$12,40 \pm 0,12^{**}$

Примечание. * — $p < 0,1$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Содержание кальцийрегулирующих гормонов и маркеров ремоделирования костной ткани в крови у здоровых беременных и у беременных с внутриутробным инфицированием

Группа	Остеокальцин, нг/мл	Витамин D, нмоль/л	ПТГ, пг/мл	CrossLaps, нг/мл
Нормативные показатели	11,00–43,00	50,00–100,00	15,00–65,00	0,01–5,94
Здоровые беременные, n = 32; 21–24 нед.	24,77±1,10	87,36±4,94	17,87±1,10	0,38±0,02
Беременные с перинатальным инфицированием плацентарного комплекса, n = 48	19,45±0,70***	73,79±1,89**	18,29±0,59*	0,42±0,03*

Примечание. * — $p < 0,5$; ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$.

снижением синтеза и, вероятно, непосредственным участием в системной воспалительной и иммунологической реакции организма.

Содержание ОК (см. табл. 3), специфического маркера синтеза костной ткани, в крови у беременных с ВУИ достоверно снижено ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля ($19,45 \pm 0,70$) против ($24,77 \pm 1,10$) нг/мл).

По-видимому, активность провоспалительных цитокинов с резорбтивным эффектом воздействия на костную ткань превышает активность цитокинов, обладающих протективным механизмом, что способствует снижению остеобластогенеза и скорости костеобразования.

Концентрация фрагментов коллагена 1-го типа (определяемых методом β -CrossLaps, см. табл. 3), попадающих в кровоток из зоны резорбции кости, в основной группе незначительно повышена: этот показатель составил ($0,42 \pm 0,03$) в основной и ($0,38 \pm 0,02$) нг/мл ($p \leq 0,5$) — в контрольной группе. Даже незначительное повышение скорости резорбции костной ткани, вероятно, способствует развитию остеопенического синдрома у беременных с ВУИ.

По данным УЗ-денситометрии, только у 18,75 % беременных с ВУИ показатели МПКТ соответствовали таковым у здоровых и составили: ИЖК — ($97,45 \pm 1,98$) %, Т-критерий — ($0,38 \pm 0,05$) SD, Z-критерий — ($0,35 \pm 0,03$) SD (табл. 4).

Остеопения начальной степени отмечалась у 43,75 % беременных при следующих данных: ИЖК — ($82,7 \pm 1,1$) %, Т-критерий — ($1,22 \pm 0,06$) SD и Z-критерий — ($1,10 \pm 0,03$) SD. Тяжелая остео-

пения выявлена у 37,5 % беременных с ВУИ: ИЖК — ($63,76 \pm 0,54$) %, Т-критерий — ($2,21 \pm 0,03$) SD, Z-критерий — ($2,21 \pm 0,03$) SD.

Выводы

1. У беременных с инфицированием фетоплацентарного комплекса уровень витамина D снижен, а активность паратиреоидного гормона повышена по сравнению со здоровыми беременными, что свидетельствует о функциональной нестабильности механизмов, направленных на поддержание кальциевого гомеостаза и сохранение массы костной ткани.

2. Скорость обеих фаз ремоделирования костной ткани у беременных с перинатальным инфицированием увеличена, о чем свидетельствуют изменения концентрации соответствующих маркеров: содержание остеокальцина снижено, а фрагментов коллагена 1-го типа повышено.

3. Изменение минеральной плотности костной ткани у беременных с инфицированием фетоплацентарного комплекса свидетельствует о наличии остеопении различной степени тяжести у 81,25 % пациенток данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Інфекції та вагітність / Б. М. Венцківський, А. В. Заболотна, О. О. Зелінський, А. Я. Сенчук / БАГ. – Одеса : ОКФА, 2007. – 362 с.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии : практ. руководство / под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
3. Яковлев В. М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция / В. М. Яковлев, А. И. Новиков. – М. : Медицина, 2000. – 172 с.

Показатели минеральной плотности костной ткани у здоровых беременных и у беременных с перинатальным инфицированием плацентарного комплекса

Группа	Индекс жесткости кости	Т-критерий (-)	Z-критерий (-)
Здоровые беременные, n = 32; 21–26 нед.	$85,90 \pm 1,92$ $p < 0,2$	$1,68 \pm 0,04$ $p < 0,8$	$1,59 \pm 0,05$ $p < 0,8$
Беременные с ВУИ, n = 48	$75,07 \pm 9,30$ $p < 0,2$	$1,62 \pm 0,51$ $p < 0,8$	$1,55 \pm 0,51$ $p < 0,8$
Из них с нормальной МПКТ, n = 9 (18,75 %)	$97,45 \pm 1,98^*$	$0,38 \pm 0,05^{**}$	$0,35 \pm 0,03^*, ***$
Остеопения начальной степени, n = 21 (43,75 %)	$82,7 \pm 1,1^{**}$	$1,22 \pm 0,06^{***}$	$1,10 \pm 0,03^{**}, ***$
Тяжелая остеопения, n = 18 (37,5 %)	$63,76 \pm 0,54^{**}$	$2,21 \pm 0,03^{**}$	$2,21 \pm 0,03^{**}$

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.

4. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз : практ. руководство / Л. Я. Рожинская. – М. : Мокеев, 2000.
5. Руководство по остеопорозу / под ред. Л. И. Беневолентской. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
6. Сельков С. А. Плацентарные макрофаги / С. А. Сельков, О. В. Павлов. – М. : Тов. научных изданий КМК, 2007. – 187 с.
7. Абрамченко В. В. Профилактика и лечение обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В. В. Абрамченко. – СПб. : ЭЛБИ, 2006. – 238 с.
8. Соколова М. Ю. Дефицит кальция во время беременности / М. Ю. Соколова // Гинекология. – 2004. – № 6 (5). – С. 268–270.
9. Ахмина Н. И. Антенатальное формирование здоровья ребенка / Н. И. Ахмина. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 207 с.

10. Морэ Л. Изменение плотности костной ткани во время беременности / Л. Морэ // 14-й Европейский конгресс акушеров-гинекологов. Испания. – Гранада, 1999. – С. 43.
11. Щербавская Э. А. Патофизиологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Российские медицинские вести. – 2003. – № 2. – С. 28–33.
12. Parathyroid hormone-related peptide protein during pregnancy and the perinatal period / K. Seki, S. Wada, N. Nagata [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 1994. – Vol. 37. – P. 83–86.
13. Smith R. Osteoporosis during pregnancy and its management / R. Smith, A. J. Phillips // Scand. J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 107, Suppl. – P. 66–67.
14. Kabi F. Pregnancy-associated osteoporosis. A new case / F. Kabi, O. Mkinsi, J. Zrigui // Rev. Med. Intern. – 2006. – Vol. 27 (7). – P. 558–560.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**

Передплатний індекс 08210

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

УДК 614.253:616.9

В. І. Задорожна, д-р мед. наук, проф.,

А. Ф. Фролов, д-р мед. наук, проф.,

Г. В. Мойсєєва, канд. мед. наук

ПИТАННЯ БІОЕТИКИ В ПРОБЛЕМІ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ

*Державне підприємство «Центр імунобіологічних препаратів» МОЗ України,
Київ, Україна*

УДК 614.253:616.9

В. И. Задорожная, А. Ф. Фролов, А. В. Мойсеева

ВОПРОСЫ БИОЭТИКИ В ПРОБЛЕМЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

Государственное предприятие «Центр иммунобиологических препаратов» МЗ Украины, Киев, Украина

Обсуждаются основные биоэтические вопросы, связанные с вакцинацией: поствакцинальные реакции и осложнения, интеркуррентные заболевания, массовая иммунизация, внедрение инновационных вакцин, реализация программ эрадикации инфекционных болезней, подготовка медицинских работников по вопросам иммунопрофилактики, антивакцинальная кампания.

Ключевые слова: биоэтика, вакцинация, иммунопрофилактика, поствакцинальные реакции и осложнения, эрадикация инфекционных болезней.

UDC 614.253:616.9

V. I. Zadorozhna, A. F. Frolov, G. V. Moyseeva

BIOTETHICS QUESTIONS IN IMMUNOPREVENTION

A state enterprise "Center of Immunobiological Products" of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine

Basic bioethics questions associated with vaccination are discussed: post-vaccination reactions and complications, intercurrent diseases, mass immunization, introduction of innovative vaccines, realization of the programs of infectious diseases eradication, teaching of medical workers on questions of immunoprevention, antivaccinal campaigns.

Key words: bioethics, vaccination, immunoprevention, post-vaccination reactions and complications, infectious diseases eradication.

Етичні проблеми, пов'язані з вакцинацією, стали перед людством ще з часів Е. Дженнера, який у 1796 р. після тривалих сумнівів наважився випробувати своє теоретичне припущення на 8-річній дитині щодо захисту від природної віспи перехворілих на коров'ячу віспу. Незважаючи на те, що вже минуло понад 200 років, а вакцинацію визнано як одне з найважливіших досягнень людства та найефективніший профілактичний засіб, активісти антивакцинальної кампанії продовжують звинувачувати Дженнера в антигуманності та в тих глобальних як біологічних, так і соціальних «негативних» наслідках, які тепер намагаються приписати імунопрофілактиці (аутизм, соматичні захворювання, порушення прав людини тощо). Навіть вигадали термін «вакциноз», який називають «чумою ХХІ сторіччя» та застосовують у контексті з інфекційними хворобами.

Із 50 млн людей, які вмирають щороку на Землі, 18–20 млн гинуть саме від інфекційних хвороб і їх наслідків, а віруси та бактерії є й назаж-

ди залишаться нашими постійними супутниками в біосфері. Саме тому з кожним роком збільшиться арсенал засобів специфічної профілактики як інфекційних, так і тих соматичних хвороб, які виникають унаслідок інфікування людини патогенними агентами, розробляються та впроваджуються лікувальні вакцини на основі вірусів і мікроорганізмів. У зв'язку з цим зростає коло проблем, пов'язаних із біоетичними аспектами вакцинації.

Метою роботи стало визначення основних біоетичних проблем імунопрофілактики та шляхи їх розв'язання.

Час довів, що лише вакцинація є тим дієвим засобом, який дозволяє контролювати активність епідемічного процесу, знизити захворюваність на окремі інфекційні хвороби до спорадичного рівня, а інтенсивність циркуляції збудника — до мінімальних показників. Саме завдяки вакцинації набули значення такі терміни, як «ліквідація», «ерадикація», «елімінація» й «екстинція» інфекційних хвороб [1]. Наочним прикладом її

ефективності є ліквідація натуральної віспи. Ще в 1974 р. лише в Індії відзначали 31 262 летальних випадки, а вже в 1977 р. було зареєстровано останній випадок цієї інфекції (у Сомалі). Академік НАН і НАМН України Ю. І. Кундієв у своїй доповіді на 4-му Національному конгресі з біоетики зазначене досягнення профілактичної медицини охарактеризував як свято біоетики [2]. Значних успіхів досягнуто і в боротьбі з поліомієлітом. Ще 20 років тому у світі близько 350 тис. дітей щороку ставали інвалідами, а зараз 3 із 6 регіонів ВООЗ є вільними від цієї інфекції, у тому числі й Європейський регіон [3]. В Україні в довакцинальний період (кінець 1950-х років) щороку хворіли та залишалися інвалідами понад 3 тис. дітей. Аналогічні дані можна наводити й для інших інфекцій, які належать до групи керованих засобами специфічної профілактики та включені до розділу 1 «Щеплення за віком» Календаря профілактичних щеплень [4]. Незважаючи на впровадження з 1974 р. у світі Розширеної програми імунізації, яка сприяла рутинній імунізаційній профілактиці, натеper щороку близько 23 млн дітей усе ще не отримують щеплення за віком [5].

Одним з основоположних принципів біоетики є принцип «Не нашкодь», що прийшов у медицину від Гіппократа як перша заповідь лікаря. З часом він виявився пов'язаним із «принципом правдивості», особливо в тих сферах практичної медицини, які опинилися найбільш близько до грані життя-смерть. Серед них онкологія, проблеми евтаназії, нових технологій (пересадження органів, апарати життєзабезпечення), клонування, штучного запліднення та багато інших. Принцип «Не нашкодь» набув особливого значення у вакцинології.

При імунізації медичне втручання відбувається в організм здорового індивідуума. На відміну від позитивного результату, що спостерігається при лікуванні хворого та відповідно оцінюється, процес профілактики хвороби, що полягає в запобіганні виникненню та поширенню епідемій і пандемій, збереженні здоров'я та життя сотень і тисяч людей, до цього часу залишається поза розумінням громадськості. Водночас будь-яке небажане явище після вакцинації оцінюється як штучне зло, заподіяне пацієнту.

Застосування інноваційних технологій при виготовленні вакцинних препаратів (атенуйовані, інактивовані, рекомбінантні, віросомальні вакцини), клітинних культур, зокрема перещеплювальних, для виробництва вірусних вакцин, штамів бактерій і дріжджів, що є продуцентами протективних антигенів при рекомбінантних технологіях, спрямоване на підвищення безпеки й ефективності вакцинопрофілактики. Однак впровадження таких препаратів на початкових етапах може супроводжуватися нерозумінням більшості людей, у тому числі медичних працівників, які часто оцінюють цей процес як експеримент над

реципієнтами препарату. Проте окремих випадків поствакцинальних реакцій, що є короточасними і такими, що проходять без негативних наслідків для організму реципієнта вакцини й ускладнень, які трапляються надзвичайно рідко, не можна уникнути. Це спостерігається і при застосуванні будь-яких лікарських засобів. Прикладом може бути вакциноасоційований паралітичний поліомієліт (ВАПП), імовірність виникнення якого становить 1 випадок на 1–10 млн використаних доз вакцини і який призводить до такого ж ступеня інвалідності, як і захворювання, спричинене «диким» поліовірусом. З метою запобігання ВАПП в Україні для 2 перших щеплень було запроваджено інактивовану поліомієлітну вакцину, завдяки чому в останні роки випадки ВАПП не реєструються.

Найбільша кількість щеплень припадає на 1-й рік життя дитини. Саме в цей час виявляються генетичні й інші вроджені захворювання, які часто неправдиво розцінюються як поствакцинальні ускладнення. Введенню до Календаря профілактичних щеплень тієї чи іншої вакцини, особливо тих, що входять до розділу «Щеплення за віком», передують розрахунки щодо визначення епідеміологічної й економічної ефективності такого заходу.

Значною біоетичною проблемою є відсутність вакцин зі 100%-ю імуногенністю, що створює можливість захворювання вакцинованого. У міру збільшення обсягу вакцинації на фоні зниження захворюваності збільшується питома вага щеплених серед хворих, що може бути помилково пов'язано з вакцинами. Для інфекцій, керованих засобами специфічної профілактики (багаторічна імунопрофілактика), з часом втрачає значення показник епідеміологічної ефективності, оскільки захворюваність з епідемічної набуває характеру спорадичної. Це стає додатковим аргументом недоцільності застосування імунопрофілактики з точки зору її супротивників.

Підвищення ролі вакцинопрофілактики у зниженні інфекційної захворюваності призводить до формування вакцинозалежності людської популяції, її тісних зв'язків із політикою держави щодо профілактики інфекцій та іншими факторами, зокрема з нестачею вакцинних препаратів, стихійним лихом, воєнними діями, наслідками антивакцинальної кампанії тощо, які гальмують боротьбу людства з хворобоутворюючими мікроорганізмами, її вразливістю у разі порушень в імунопрофілактиці або відновленні циркуляції збудника на фоні запланованого припинення імунопрофілактики внаслідок його попередньої ліквідації. Звичайно, що в таких випадках проблема вакцинології та біоетики набуває особливого значення, чому сприяє невпинна деградація екологічних закономірностей у біосфері [6].

Проблема ліквідації інфекційних хвороб заслуговує на окремий розгляд з позиції біоетики,

оскільки успіхи в подоланні натуральної віспи стали скоріше винятком, ніж закономірністю, у цьому процесі. Стратегічні підходи щодо ліквідації віспи базувалися на наявності високоімунного вакцинного препарату, нездатності збудника до персистенції, репродукції поза організмом людини, його нестійкості в об'єктах довкілля, наявності в нього єдиного біологічного хазяїна, що обмежувало потенційні можливості вірусу до поширення у світі [7]. Ці обставини сприяли ліквідації віспи, незважаючи на жорсткий опір супротивників застосування вакцини. Ліквідація віспи, про що офіційно повідомила ВООЗ у 1979 р., була сприйнята як цілковита перемога (у найближчому часі) над майже всіма інфекціями, а її організаційні засади, без урахування особливостей збудників, перебігу епідемічних та інфекційних процесів тощо, були поширені на програми ліквідації наступних інфекційних хвороб (поліомієліт, кір, краснуха). Не дивно, що такий «науковий» підхід уже незабаром дався визнаки. Кінцеві терміни ерадикації поліомієліту у світі переносилися вже 4 рази. Зважаючи на нинішню ситуацію, і в 2012 р. сертифікація здійснена не буде. Це пов'язано з низкою проблем, які не враховувалися на етапі розробки програми ерадикації [8]. Основними з них є здатність збудника до тривалої персистенції в організмі людини, можливість збереження його життєздатності в об'єктах довкілля, здатність вакцинного вірусу до реверсії в процесі циркуляції, ймовірність утворення рекомбінантних варіантів з підвищеними нейровірулентними властивостями тощо. Ураховуючи активність сучасних міграційних процесів, жодна з країн світу не застрахована від імовірності завезення «дикого» поліовірусу. Саме таку ситуацію спостерігали в 2010 р. у Таджикистані (близько 500 випадків поліомієліту), який у 2002 р. у складі Європейського регіону ВООЗ був сертифікований як територія, вільна від циркуляції «дикого» поліовірусу.

Додатковими питаннями, які потребують вирішення при реалізації програм ерадикації/елімінації інфекційних хвороб, є такі:

- на фоні припинення циркуляції «дикого» збудника особливого значення набуває реверсія атенуйованих вірусів і випадки вакциноасоційованих захворювань, які мають ті ж наслідки, що і за природного інфікування;

- ризик використання елімінованого збудника як біологічної зброї;

- заповнення екологічних ніш, що утворюються після елімінації/ерадикації збудника, новими патогенами.

Реалізація програм ерадикації/елімінації інфекційних хвороб часто пов'язана з проведенням кампаній масової імунізації, коли за короткий проміжок часу щеплюють велику частину населення, що створює також низку біоетичних проблем і потребує попередньої просвітницької

роботи з громадськістю. Головними їх причинами є так звана концентрація поствакцинальних реакцій, ускладнень, інтеркурентних захворювань; підвищена ймовірність смертельних випадків, не пов'язаних, але таких, що збігаються за часом зі щепленням; увага з боку ЗМІ та представників антивакцинального руху.

Невдалою виявилася додаткова кампанія імунізації проти кору та краснухи в Україні в 2008 р., коли протягом 2 тиж. було щеплено 113 366 осіб від запланованої кількості 8 млн [9]. Наприкінці першого тижня кампанії стався летальний випадок, який збігся у часі зі щепленням. Незважаючи на те, що зв'язку між смертю дитини й імунізацією встановлено не було, а вакцина за показниками якості, у тому числі й реактогенності, відповідала вимогам до цього виду препаратів, кампанію імунізації було припинено. Зазначене виявилось пов'язаним із низьким рівнем готовності суспільства до додаткової імунізації на фоні економічної та політичної нестабільності, активності антивакцинального руху з неочікуваним масштабом його реагування, відсутністю на момент початку кампанії реєстрації вакцини в Україні, нерозумінням суспільством того факту, що за короткий проміжок часу було використано понад 1/8 річної потреби країни у вакцині за умов планової вакцинопрофілактики. Вищевказане потребує при проведенні таких заходів постійної співпраці з засобами масової інформації та медичною спільнотою. Припинення вакцинації призвело до того, що мільйони людей залишилися незахищеними від кору, що є підґрунтям для подальшого епідемічного підйому цієї інфекції.

Незадоволення суспільства такими «результатами» реалізації програм боротьби з інфекціями активує антивакцинальний рух, що вимагає застосування високопрофесійної та науково обґрунтованої протидії проявам громадських реакцій.

Якщо звернутися до історії, то комплекс профілактичних заходів часто не сприймався спокійно. У Росії відносини між лікарями і населенням, особливо під час епідемій холери й інших заразних хвороб, набували ще більш вираженого антагоністичного характеру (наприклад, холерні бунти). Здавалося б, що у міру розвитку суспільства, підвищення його загальної та медичної культури гострота цих стосунків повинна спадати і набувати цивілізованого характеру. Проте події останніх років і так звана антивакцинальна кампанія підстав для оптимізму дають не так уже й багато, а сама її суть суперечить одному з основних принципів біоетики — збереженню життя, реалізації права людини на життя, на що, власне, і спрямоване застосування вакцин. На жаль, антивакцинальні кампанії використовують недостатню інформованість населення про безальтернативність вакцинації в захисті життя і здоров'я

людини, особливо груп ризику — дітей молодшого віку, осіб старше 60 років тощо, та безпеку кваліфікованого застосування вакцин. Водночас наслідки антивакцинальної кампанії можуть бути непередбачуваними як для індивідуума, так і суспільства загалом. Прикладом може бути епідемія дифтерії 1990-х років. Під час цієї епідемії захворіло близько 20 тис. осіб, із них померло 700 (3,7%). Таким чином, антивакцинальний рух із тяжкими за значущістю наслідками може бути порівняний із геноцидом нації або біотероризмом.

Поза всяким сумнівом, протидія суспільства будь-яким антивакцинальним кампаніям має бути дієвішою та професійнішою, базуватися на гуманних принципах біоетики, що є моральною основою вітчизняної медицини.

Зараз на особливу увагу заслуговує питання підготовки медичних працівників [10; 11], насамперед педіатрів і сімейних лікарів, формування їх відношення до вакцинації, від чого значною мірою залежить підвищення до неї довіри батьків. Згідно з дослідженнями, проведеними в Росії, 7,2 % педіатрів не підтримують вакцинацію, тільки 32,6 % підтвердили впевненість у тому, що в інтересах здоров'я дитини її необхідно вакцинувати [12]. За даними власного тестування, проведеного в 6 регіонах України серед епідеміологів і педіатрів, частка лікарів, що вірно відповіли менше ніж на 30 % питань, становила 13 %, на 30–50 % питань — 25 %, на більше ніж 70 % запитань — 40 % лікарів. Ці дані свідчать про вкрай низьку фахову підготовку саме тих спеціалістів, які несуть відповідальність за здоров'я дитини, починаючи з дільничного рівня.

У той же час, сучасна доросла людина усвідомлено й обґрунтовано має моральне і юридичне право не піддаватися медичному втручання без її інформованої та добровільної згоди, а дитина — без згоди батьків або опікунів. Вимога отримання інформованої згоди — відносно недавнє доповнення до визнаних етичних принципів, які регулюють стосунки медпрацівник–пацієнт. Принцип інформованої згоди покликаний забезпечити шанобливе ставлення до реципієнта вакцини як особистості, мінімізувати загрозу його здоров'ю, соціально-психологічному благополуччю або моральним цінностям, яка може виникати внаслідок недоброчесних або безвідповідальних дій фахівців. Інформованій згоді передують інформація про всі можливі негативні наслідки щеплення. Натепер інструкції для медичного застосування містять розширений розділ про можливі негативні наслідки, які коли-небудь спостерігалися при застосуванні препарату, зокрема ті, що збігалися за часом зі щепленням.

Реєстрації кожної нової вакцини передують спочатку доклінічні дослідження, потім 3 фази клінічних досліджень. Останні проводяться з

участю волонтерів з обов'язковою їх письмовою згодою та дозволом етичної комісії. Особливого значення набуває система контролю якості вакцин, зокрема моніторинг за поствакцинальними ускладненнями.

Узагальнюючи наведені дані, необхідно наголосити, що зростаючий обсяг і спектр вакцинних препаратів, які активно впроваджуються в охорону здоров'я для профілактики інфекційних хвороб, висуває все більш високі вимоги до ступеня їх безпеки, відповідальності при їх контролі, відповідності при застосуванні принципам біоетики і гуманізму — споконвічної основи профілактичної та лікувальної медицини.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Эпидемиологический надзор за полиомиелитом на этапе его ликвидации : пособие для врачей / Л. И. Шляхтенко, Л. В. Лялина, В. И. Третьякова, А. А. Ясинский.* – СПб. : Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Л. Пастера, 2000. – 32 с.
2. *Кундієв Ю. І.* Біоетика — шлях до більш безпечного майбутнього / Ю. І. Кундієв // 4-й Національний конгрес з біоетики з міжнародною участю, 20–23 вересня 2010 р., Київ : матеріали. – К., 2010. – С. 28–30.
3. *Широбоков В. П.* Імунопрофілактика поліомієліту: минуле, сучасне, майбутнє / В. П. Широбоков, В. І. Задорожна // Сучасні інфекції. – 2009. – № 3–4. – С. 54–61.
4. *Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів : Наказ МОЗ України від 03.02.2006 р. за № 48.* – К., 2006. – 51 с.
5. *Global vaccination update, 2009 // Weekly epidemiological record.* – 2010. – Vol. 85, N 44. – P. 439–444.
6. *Фролов А. Ф.* Вакцинология и биоэтика / А. Ф. Фролов, В. И. Задорожная, А. В. Мойсеева // 4-й Національний конгрес з біоетики з міжнародною участю, 20–23 вересня 2010 р., Київ : матеріали. – К., 2010. – С. 40.
7. *Задорожна В. І.* Вчення Л. В. Громашевського про ліквідацію інфекційних хвороб у світлі сьогодення / В. І. Задорожна // Вчення Л. В. Громашевського на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу: до 120-річчя від дня народження : матеріали наук.-практ. конф. – К., 2007. – С. 36–43.
8. *Задорожна В. І.* Проблема поліомієліту: сьогодення та майбутнє / В. І. Задорожна // Современная педиатрия. – 2010. – Т. 32, № 4. – С. 218.
9. *До питання проведення кампанії додаткової імунізації проти кору та краснухи в Україні / Г. В. Мойсеева, В. І. Задорожна, В. А. Васильева [та ін.] // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. праць головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України.* – 2009. – Вип. 14. – С. 589–593.
10. *Запорожан В. М.* Путь к нооэтике / В. Н. Запорожан. – Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2008. — 284 с.
11. *Імунопрофілактика в практиці сімейного лікаря : навч. посібник / А. П. Подаваленко, Т. О. Чумаченко, В. І. Задорожна, І. С. Кратенко.* – Х. : Фоліо, 2008. – 222 с.
12. *Асатрян А. Ж.* Мнение педиатров о вакцинопрофилактике. Результаты социологического опроса / А. Ж. Асатрян, О. И. Кубарь, Г. Л. Микиртичан // 4-й Національний конгрес з біоетики з міжнародною участю, 20–23 вересня 2010 р., Київ : матеріали. – К., 2010. – С. 181–183.



UDC 616-006.04-085.277.3.036.8

D. N. Wheatley

IMPROVING THE EFFICACY OF COMBINATION THERAPY IN CANCER

BioMedES, Leggat House, Keithhall, Inverurie, Aberdeenshire AB51 0LX, UK

УДК 616-006.04-085.277.3.036.8

Д. Н. Уїтлі

ПОЛІПШЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ

БіомедЕС, Леггат Хаус, Кейтхолл, Інверюрі, Абердиншир, АБ51 0ЛХ, Велика Британія

Стаття відомого вченого Деніса Н. Уїтлі присвячена найважливішій клінічній проблемі — підвищенню ефективності комбінованого лікування злоякісних новоутворень. Автор підходить до розв'язання проблеми, аналізуючи існуючі уявлення про унікальність патоморфозу злоякісного процесу і, у зв'язку з цим, відсутність єдиного, правильного для всіх типів пухлини підходу до лікування. На думку автора, процес лікування має полягати не в підвищенні ефективності окремих методів лікування, а в пошуку можливості отримання контролю над пухлинним процесом. У статті наведено дані власних багаторічних досліджень автора, серед яких і експериментальні. Застосування аргініну в комбінованій терапії дозволило автору істотно знизити дози застосовуваних токсичних агентів, зокрема променевої терапії, і відповідно поліпшити прогноз лікування різних видів пухлин, у тому числі дисемінованих.

Ключові слова: злоякісні новоутворення, комбінована терапія.

UDC 616-006.04-085.277.3.036.8

D. N. Wheatley

IMPROVING THE EFFICACY OF COMBINATION THERAPY IN CANCER

BioMedES, Leggat House, Keithhall, Inverurie, Aberdeenshire AB51 0LX, UK

The article of a famous scientist Denis N. Wheatley is dedicated to an important clinical problem — increasing of efficiency of malignant neoplasms combined treatment. The author touches the problem analysing the present ideas about a unique nature of malignant process pathomorphosis and the absense of the only correct approach to treatment for all the types of tumor. From the author's point of view the treatment process consists not in increase of efficacy of separate treatment modes, but in search for a possibility to take control over the tumor process. The article presents both the own data of long term researches, but experimental ones. Arginin usage in combined therapy allowed the author to decrease significantly the doses of applied toxic agents including X-ray therapy and correspondingly improve the prognosis for different kinds of tumors, disseminated ones as well.

Key words: malignant neoplasms, combined therapy.

1. General Introduction

We have come a long way from seeing carcinogenesis as a single event or mechanism that can occur in all forms of life. Equally, we have come a long way from expecting to find the panacea, “a cure” for all cancers. Every cancer is unique, and it therefore follows that each needs individual attention in its management if current treatments are going to be more effective. The prime aim of the oncologist should be to *gain control* over a cancer rather than necessarily expect to cure it.

Gaining control over anything in life demands as deep an understanding of it as possible. Apart from improving preventive measure to reduce cancer mortality, early detection in diagnosis is the next important means of lowering death rates. But cancer is often not detected at its early stages, and therefore much, if not most, clinic effort is devoted to the therapeutic side in established tumours. This is where greater knowledge of cancer behaviour and the me-

chanisms of action of different modalities on them are most needed in reducing cancer deaths. With these considerations in mind, improving cancer therapy should come with *more subtle and rational* approaches, and fewer “trial and error” or blunderbuss methods that leave the cancer patient traumatized and truly a victim of both the tumour and its treatment, with loss of quality of life. To gain better control, more insight is needed on the following questions and issues:

1) What causes cancer? This must come with the realisation that we remain relatively ignorant of the causes of many cancers. What is certain is that there are a lot of mechanisms involved and no single cause. There is, in effect, no exclusive hypothesis. However, knowing about causation is not necessarily going to help in the treatment of cancer, but it might give ideas on which biomarkers to explore.

2) What must be done to diagnose cancer at its earliest stages? Here we have to consider two things: (I) is there a hereditary reason for suspecting that a

cancer might arise at a particular age? And (II) have we got sufficient knowledge of biomarkers (e. g. PSA?) which indicate the possibility of the early development of a cancer? The problem of early diagnosis, in the absence of highly effective preventive measures, remains of the highest priority. New technologies should help detect smaller tumour masses (e. g. helical computerised tomography in lung cancer).

3) Assuming most cancers present late, it is worth remembering that a nodule of about 1 cm in diameter will contain many millions of cells, which soon becomes billions of cells. By the time even a small tumour has got to this state, it has become increasingly *heterogeneous*, which means it will have cells that grow ever faster, others will evade cytotoxic drugs, and many acquire the potential to invade other tissues to metastasise and become widely disseminated, a classic example being melanoma (see 4 below).

4) We need to know more out about which biomarkers might distinguish non-metastatic from metastatic cells. Dissemination is the scourge of cancer since it stops it from being containable and more curable by, e. g. surgery and/or radiotherapy. Reliable and highly specific markers of dissemination are therefore extremely important, remembering that they do not have to be qualitative, but can be quantitative.

5) A holistic approach to therapy needs to be more widely adopted and improved; after all a tumour is a part of a suffering human. It is an unwanted development, and whatever is done to it affects the rest of the body. It stands to reason that every effort is required to treat tumour and patient as an entity. Until relatively recently this was not done, but much has been achieved in a short space of time to address this problem, as will be discussed later. On the more scientific and clinical sides, we need to understand much more about the stromal, immunological and other corporeal responses to a tumour, for example, the extent to which immune responses play into the hands of tumours rather than against them needs greater consideration (Prehn, 2010). More difficult matters relate to will, temperament, attitude, and other psychological aspects of both patient and carers. The management team of a cancer patient needs to be familiar with many of the issues raised in (1) to (5).

Although this introduction emphasises many of the issues facing cancer treatment, it is not to say that they are all intractable; some will arise that can be dispatched without trace. The early success with choriocarcinoma is a case in point where chemotherapy is 90–95% effective (Bagshawe et al., 1989). It is noteworthy in this context that the 5–10% of fatalities from choriocarcinoma occurs almost exclusively in cases where it has disseminated to the liver or brain (see 4 above; and Rustin et al., 1989). While the former report indicates that non-metastatic choriocarcinoma responds very well to methotrexate (given with a folinic acid supplement), the finding in the latter reference clearly show the problem of effecting a cure in cases with disseminated disease, the few survivors sometimes having responded to weekly

alternating injections of 4 potent cytotoxic agents (an example of a sequential treatment which is not a type of regime which will be discussed herein as combinatorial therapy). But the problem is how to treat the vast majority of cancers responding poorly to apparently well-tested therapeutic measures. Repeated treatment becomes increasingly ineffective (usually through the development of drug resistance), and at the same time the side effects make cancer patients chronically sick with very poor quality of life.

2. Combination therapy

It has become increasingly clear that a single or several courses of treatment with one modality is seldom efficacious; this is why much greater emphasis is being placed on using multiple modalities. In talking about multiple modalities, this does not mean that management of a cancer patient simply goes from one modality of treatment after another as each one fails. Sequential treatments of this kind are probably not the best way of “combining drugs”. Equally, there are innumerable reports in the literature where two treatments are given simultaneously, with the hope that some synergy is found, as in the experiments of Noh et al. (2004) relating to the use of arginine deiminase in conjunction with dexamethasone (see also section 4.2). This may be the easiest way to experiment, but it should be seen as the starting point for a much deeper analysis to find the *optimal arrangement* in time and dose to attain the best results. Today, a well-devised treatment plan, protocol, regime, strategy (call it what you will) should combine modalities using critical dose (treatment) levels and timings (intervals) that maximise their effectiveness while keeping side effects to a minimum, i. e. it is an exercise in *optimisation*, and this is what will be considered here as combination (combinatorial) therapy.

One drawback is that research on multiple modalities has not been seriously researched at the *in vitro* and *in vivo* levels, e. g. using relevant animal models, as will be clearly demonstrated in the body of this article. This has to be done meaningfully alongside clinical work if more and effective rational protocols are to emerge. Furthermore more dialogue is needed between bench and bedside, and vice versa, since it rarely reaches a satisfactory level.

Because combination therapy is now more widely used, the management of many cancer patients has moved into the hands of teams of experts. It stands to reason that if several different treatment modalities are being employed, experts from different disciplines are going to have to know a good deal about each others’ business. In many countries, medical training has led to increased specialisation. To bring experts together from different specialism requires a strong will to integrate and share their skills, especially for the team leaders. To get the best all round management using a holistic approach also involves pharmacologists, virologists, psychiatrists, nurses and hospital chaplains, which is asking enormous commitment from many different people.

To be more rational in the use of combinatorial therapy, a good understanding of the properties and behaviour of a tumour is needed at the molecular and cellular level, as well as its pathology. The problem is that inadequate information is available, and therefore the forethought that goes into devising a treatment protocol for a cancer patient is more often than not based only of characteristics that might be typical in a particular type of tumour rather than on a truly scientific basis. In truth, it is early days in such a scenario, and what is being discussed here will inevitably be idealistic and forward thinking. Nevertheless, we have to strive towards a rational basis for treatment to avoid the alternative — the “trial and error” approach.

While it is self-evident that the problem with using multiple modalities is how best to arrange them in relation to (I) preparation of the patient for the primary intervention, (II) dose levels to be used, (III) times of treatment and the intervals between them, and (IV) the nature of supplementary support given to ameliorate the side effects of therapy. This list is not exhaustive. From basic mathematics we know that the number of arrangements (the permutations and combinations) for just a few items can be sizeable. Taking, for example, just 3 modalities, they can be arranged in 2s and 3s in 4 different ways. In life sciences, unlike mathematics, the fourth dimension cannot be left out. Hence there will be literally innumerable ways of giving the three drugs when administered at many different times and time intervals in relation to one another. Added to this is a yet further “dimension”, which is that each modality can be given over a considerable dose range. One ends up with a number of possible treatment protocols that verge towards the infinite. This looks to be a huge dilemma facing the doctor in charge of the management team of a cancer patient, even though many of vast number of possibilities can be reduced principally by the limitations of the individual agencies. Protocols will improve with time as more experience in handling multifactorial problems is gained, hopefully with a more rational basis emerging from it, for this in essence is what is required.

Assuming we will be moving towards better understanding of how cells proliferate, migrate and die by apoptosis or necrosis, this knowledge provides the basis on which treatment protocols should be built (Wheatley, 2005). The point of much more intense scientific investigation is that it should lead us not only the most logical combination of treatments, but to finding *optimal* conditions in therapy, as mentioned earlier. In addition, an inquisitive scientific approach will also lead to technologies and drugs yet to be discovered that may be useful in therapy.

3. Primary intervention

Surgery can effectively remove a localised, well encapsulated tumour, and may need little more to be done to the patient other than normal follow-up at intervals to check that there is no recurrence. But in more widespread tumours and resection is quickly followed by chemotherapy or radiotherapy, as in

breast cancer. Clearly when a case is advanced, the primary intervention is administered with considerable urgency, which leaves little time to plan the best possible course of action. Other patients go straight to radiotherapy (prostate), chemotherapy (choriocarcinoma mentioned above), or perhaps enzyme treatment (L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia) as the primary intervention. One element that seems to be missing is that many patients may not be best prepared to receive treatment, which can start of the day of admission to a hospital or in an out-patient department, as in radiotherapy of the prostate. The reason for including this remark will become apparent in the next section.

The primary intervention to be discussed here is a new modality, akin to L-asparaginase, namely the use of L-arginase. From scientific and clinical approaches, we have learned a great deal about combinatorial procedures that might show the way forward in controlling cancer and giving patients a better quality of life.

4. Arginase as a platform in cancer therapy

The several advantages of L-arginase treatment can quickly be seen. Arginine deprivation as a primary intervention is given by simple i. v. injection, causing little or no trauma to the patient, unlike most of the modalities already intimated. Second, it is human enzyme (arginase-1, predominantly found in the liver), unlike L-asparaginase or the alternative to L-arginase (namely L-arginine deiminase). Next, tumours most likely to respond to arginine deprivation are those which lack the enzymes argininosuccinate synthetase and argininosuccinate lyase (ASS and ASL). Through a channelled pathway, ASS and ASL convert citrulline to arginine. In many tumour types, the ASS/ASL genes are highly repressed, and they can be quickly assessed in this respect and identified as suitable for treatment. In a remarkable analysis of the level of ASS in 92 renal cell carcinomas, Yoon et al. (2006) found that all of them were ASS-negative. [However, it is surprising to find how little work has followed from this on renal carcinomas.] Therefore biomarkers of susceptibility are evident and help in selecting patients that will best respond to treatment. It is of note that some tumours that have become resistant to drugs are nevertheless susceptible to arginase treatment. It follows that a number of cases where more conventional intervention has failed can still be treated by a relatively innocuous agency. Removal of arginine is a treatment that can therefore be applied late in the course of a tumour such as hepatocellular carcinoma, such as in cases that are unresectable (Izzo et al., 2004).

Arginine deprivation can be tolerated for considerable periods of time, as shown both in laboratory animals and man, does not cause any loss of quality of life, and shows no evidence of eliciting an immunogenic reaction. Should it do so, L-arginase, like L-asparaginase used in acute lymphocytic leukemia (ALL), can be introduced into erythrocytes for reinjection into a patient to protect the host (*Yann God-

frin, personal communication, ERYtech SA, Lyon France; encapsulated L-asparaginase is GRASPA®). Indeed, it would seem from the data of Hernandez et al. (2010) that it might be advantageous to encapsulate both enzymes to treat ALL.

Using an arginine platform as a “non-toxic”/non-traumatic primary intervention, sensitive tumours can show growth arrest and regression; the first objective of gaining control over a tumour is therefore accomplished. But it is preferable to prepare the patient before the enzyme is administered. In experimental mammals, the effect of arginine deprivation will be mitigated by 3 factors, (a) the citrulline pathway mostly in the kidneys converting this precursor into arginine (not relevant where the ASS/ASL channel is highly repressed), (b) availability of arginine from the diet, which indicates that a small or no protein diet is commenced at least 48 h before treatment, and (c) gut bacteria make arginine beyond their own requirements and these will be taken up into the blood stream; hence antibiotics are given at the start of the dieting. This is a good example of making sure treatment is fully effective by “priming” (preparing) the patient. In the study by Cheng et al. (2004), patients were given high dose insulin before IV treatment with L-arginase to induce a hypoaminoacidemia, which clearly would accentuate the effect of any treatment that was going to deplete serum amino acid levels. Although this kind of priming may not be so relevant in other kinds of primary intervention in cancer, it should carefully considered.

Cell culture and animal work has shown that ASS/ASL repression is usually lost in time and tumour growth eventually may return to its earlier rate (Sugimara et al., 1992). The aim of the arginine deprivation platform was initially to extend for as long as possible this period of control along with tumour reduction, which amounted to several weeks to a month or more in many cases. Not only is controlled gained over tumour growth, but animals are far less traumatised than with other forms of primary intervention. From this platform and during this same period time or after it, subjects can be given other modalities to prevent renewed proliferation, sustain control (ideally indefinitely), and optimistically lead to further regression and possibly remission of the tumour. To go deeper into combinatorial therapy in this context, several examples have been chosen from *in vitro* and animal tumour model work that more rational approaches to treatment can be devised that help in the design and improve protocols for cancer therapy, as well as entirely new protocols. Some of these ideas have been discussed in greater detail in several reviews than will be done here (Wheatley, 2004; 2005; Wheatley et al., 2005; Cheng et al., 2007).

4.1. *In vitro* experiments with L1210 cells

The first example comes from *in vitro* cell culture investigation with L1210 murine leukemia cells, which has suddenly become more relevant because of new findings that L-arginase treatment has led to good

responses in clinical trials on adult T-ALL (Hernandez et al., 2011). In this L1210 experimental series, combination treatment was with hydroxyurea (HU) and differed in that the dose levels, and the order and the times (time intervals) of treatment were carefully chosen from pilot experiments (Wheatley, 2004; see figures 2 and 3 therein). Also HU was the drug of choice because is quickly washed out without trace from cultured cells, and being an inhibitor of ribonucleotide reductase, it produces no significant damage to DNA at low doses, as would 5-FU, cisplatin or alkylating agents. Treatment with HU given after arginine deprivation was remarkably good in arresting further proliferation (given day 2 or 4 after the start of arginine deprivation), causing a very significant drop in cell number with massive cell death leading to almost complete obliteration of the cells at relatively minimal doses. The results of the crucial experiment are shown in Figure 1, with the treatment details being found in the legend. The experiment was repeated with cisplatin at a dose that was ~50% inhibitory ($1 \cdot 10^{-3}$ M), and similar results were recorded except that less recovery was seen with cisplatin treatment in the controls where arginine was present during the drug treatment. This is probably explained by the reversibility of HU at wash-out being far greater than cisplatin from the start of the recovery phase after day 4, and a higher dose of cisplatin relative to the more critical level of HU used. These experiments inevitably lead to intensive and extensive series of experiment to further optimise the protocols, and especially to explore the effects of giving the drugs in different orders and doses, as well as determining the best intervals between treatments.

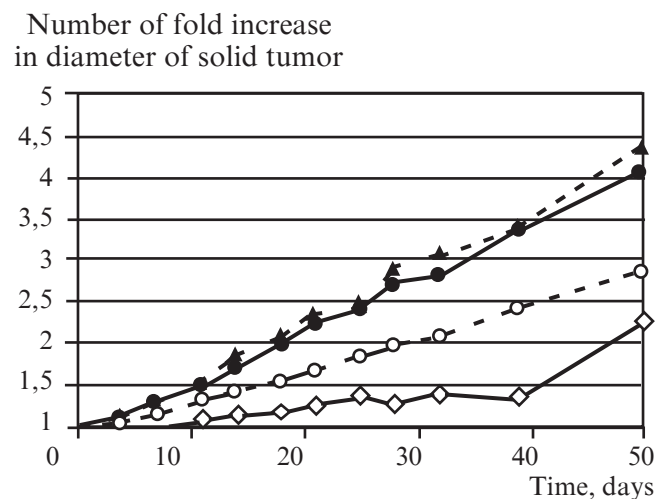


Fig. 1. Effect of rHArg-peg_{5000mw} on the growth of HCC implanted into nude mice. Mice were implanted with 10^6 Heb3B human HCC cells subcutaneously, and were allowed to grow until tumours had reached 5–10 mm in diameter. The animals were then randomly assigned to four groups (n=10 per group), which then received each week (a) saline (●); (b) 250 IU of arginase (○); (c) 5-FU at 10 mg/kg (▼); (d) both arginase and 5-FU (◇). The tumours were measured every second day and the increase given relative to the time of treatment. (From Cheng et al., 2007; with permission of Cancer Research; AACR journals.)

Despite the apparent fall to an undetectable level of intact cells in the HU-treated cultures that were arginine deprived, when they were washed with fresh medium and “rescued” over a period of 12–28 days, we were surprised to find occasionally some small regrowth occurring from very sparse colonies. Repeating the treatment and taking much greater care during the recovery phase using higher fetal calf serum levels in an enriched medium used conventionally for cloning purposes, this phenomenon was much more clearly seen up to ~35–40 days. Closer microscopic inspection post-treatment showed that some giant L1210 cells resisted the treatment and persisted (see Philip et al., 2003; their figure 3). The only conclusion that could be drawn is that these cells were probably responsible for “repopulating” the cultures. This notion is in accord with the results of Erenpeisa et al. (2000) and subsequently Rajaraman et al. (2006). The former group showed that giant cells could undergo “restitutive division” and spawn near diploid cells that could proliferate in time as well as the original L1210 cells used in the experiment. The latter group called this process “neosis”, which is contrary to the received wisdom in pathology that the frequently seen giant cells in tumour biopsies are non-viable (terminal) cells. Clearly thorough scientific investigation has turned up some unexpected findings that dispel the old dogma (Wheatley, 2008). But this is precisely why we have to consider how best to follow L1210 cells after we thought they had been wiped them out. The logical step now is to add anti-mitotics such as vinblastine to the protocol at the appropriate post-arginase/HU treatment interval, a procedure that urgently needs investigating. The implications of this must resound in all cases where tumour eradication in the clinic has been as thorough as possible, but recurrence is invariably evidence of residual tumour cells, which can occur months or often years after the last treatment.

4.2. HCC animal tumour model responses to combinatorial treatment

In an initial series of experiments on nude mice bearing a xenografted human HCC tumour the first requirements were to find dose levels of L-arginase that would slow down the rate of tumour cell proliferation to an easily discernible (measurable level) of about half that of the controls in order to ensure a clear response had been obtained. The next task was to determine a dose level of a second agent, in this case 5-fluorouracil (5-FU), marginally less than was needed to show a definite effect on tumour growth on its own. With the chosen doses of the 2 agents, animals were treated over a period of nearly 2 months, being given as weekly injections to 4 groups of mice: (I) mice given only saline placebo injections, (II) those given only L-arginase, (III) those given only 5-FU, and finally (IV) mice given both agent. The results of this series in a quest towards minimising dose levels showed quite dramatically that, while 5-FU alone had no effect on tumour growth, a 40–50% reduction was achieved with L-arginase alone, and very much

slower growth in the combined treatment, with recovery of tumour growth occurring after about one month (Fig. 2). The health of the animals given L-arginase alone or in combination with 5-FU was very good throughout the treatment, showing that the low dose combination had minimal side effects. The object of this series was not to show regression of tumour, but as a prelude to optimisation of dose levels the combination treatment by further experimentation to find other slightly higher levels that can have a greater impact of the tumour over a longer period of time (in progress).

The combination treatment used so far has been the simplest in that the drugs were administered together. A strategy akin to that seen in the *in vitro* work in section 4.1 needs to be adopted. But experiments using just two agents at different times and different time intervals in relation to each other, in different orders along with adjustments of the dose levels create a very complex and time-consuming programme; however, this is what has to be done to improve protocols that might later translate well to the clinic. Manipulating the variables as experiments proceed from by taking as many interim measurements as possible can eliminate those arms of a

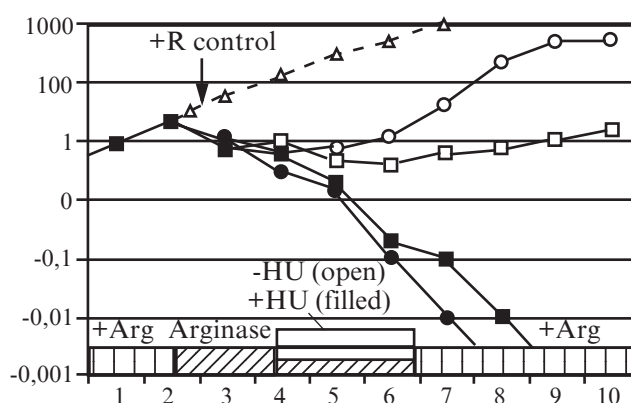


Fig. 2. L1210 cells in culture were grown under arginine deprivation with 1 U/ml arginase for up to 5 days in fresh arginine-containing medium, except for one set of cultures that received no enzyme as the positive control (Δ). The remaining 4 parallel culture sets (3 at each time-point) received arginase for 2 days (days 2–4) or 4 days (days 2–6) as shown in the lower bars. They were rescued in arginine-containing medium without enzyme at day 4 in 2 cases ($\bullet$ ○) and given either $2 \cdot 10^{-4}$ M HU ($\bullet$) or no HU from days 4–6 (○). In the remaining 2 culture sets, HU was added to one of them with continued arginase treatment ($\blacksquare$), while its partner set got no HU ($\square$). These cultures were rescued with fresh arginine-containing medium of day 6. Growth of cells in the cultures after recovery is shown. In the case of the control (Δ), growth was exponential to $\sim 10^6$ cells/well. None was seen for at least 2 days after arginase treatment. In cells exposed to the enzyme for either 2 or 4 days, no growth was seen in the following days and the cultures proved to have nothing more than dead husks of cells (*), some of which still being recorded by the electronic Coulter counter. Cells not receiving HU showed good recovery of growth after the 2-day exposure (○) and a slower recovery after 4 days ($\square$), the latter soon thereafter recovering close to exponential growth (not shown in this experiment) after about day 10. Thus combined treatment of arginase followed by a critically low level of HU was sufficient to prevent recovery of cells from the arginine-deprived state alone. (From Wheatley, 2004; reproduced by permission of Anti-Cancer Drugs.)

strategy that are proving to be ineffective, thereby reducing the seemingly endless possibilities of finding the best combination, while cutting down the use of animals and the costs of expensive resources. This procedure, referred to as “flexible experimentation”, gets away from the execution of rigid experimental protocols that have to be pursued without change to the end, no matter what seems to be happening during their time-courses. Flexible experimentation of animals would more closely follow the way cancer patients are treated in the hospital. There is no point in continuing a protocol on experimental animal models if treatments were having no effect on the tumour and/or markedly reduced the quality of life. It stands to reason that faster progress can be made when a more flexible approach is adopted, and combinatorial treatments give excellent opportunities to rethink and redesign an experiment while in progress.

The most important issue in future work on the basic framework of combinatorial treatment in cancer research is that more emphasis should be placed on the timing of treatments relative to one another. The questions emerging from the above experimental example are: what would happen if the 5-FU treatment was given before or half way through treatment with arginase, or perhaps after had been completed, possibly starting a day or a week later? And how much can more changes in dose levels of the agents relative to one another brought about an even better outcome.

4.3. Use of “antimetabolites” in combinatorial therapy

A wide range of therapeutic substances include anti-metabolites. The aim is to block pathways that, in the case of cancer, would nourish and tend to enhance tumour cell growth. Simple starvation has been an approach that sees mixed responses in cancer patients, although there have been some remarkable remissions with this course of action alone. But this is where the arginase platform is particularly useful. Starving a living creature of arginine that cannot make enough itself (it being a semi-essential amino acid) will slow down any sort of growth and over time lead to weight loss, and tumours will also be affected (Anon, 1973). The problem with tumours is that they are sometimes less affected by deprivation than host tissues through their strong ability to scavenge. At one time this was thought to be a prominent feature of many cancers, but many more studies on amino acid deprivation studies in recent years suggests that tumours generally remain vulnerable to their absence, and indeed may be more sensitive than growing host tissues to cell death since they cannot often enter into a quiescent state (Wheatley, 1998). However, removing arginine alone goes further than a response to total amino acid starvation because normal cells can continue because their ASS/ASL activity will allow them to generate arginine from citrulline. Regression of a tumour is commonly seen, but even a good response is unlikely to lead to the complete disappearance of the cancer. But an anti-metabolite can assist this process where only a par-

tial regression is achieved, and again it becomes a matter of which one would be most suitable in any particular circumstance, followed by further decisions on how and when it should be administered in relation to other interventions. In a tumour that is responsive to L-arginase, it follows that an anti-metabolite is probably best given towards a day or two before the end of the period of primary intervention when some arrest or regression has already been recorded. The idea is that the anti-metabolite can inveigle itself in a tumour already weakened by arginine deprivation. The most sensible approach would be to use analogs of amino acids that are known to induce death of tumour cells on a large scale. In tumour cells that still attempt to proliferate, a marked shut-down or disturbance in their synthesis of proteins will affect them more than the same analogs would interfere with normal cells that are becoming increasingly quiescent as arginine deprivation continues. Thus there is a greater selective pressure against cancer cells.

Considerable work has been done on the action of anti-metabolites in cancer. There are a vast array to choose from, but clearly there are some that are much more commonly used than others. While anti-metabolites are mostly substances interfering with purine and pyrimidine metabolism, in a wider sense it must be a substance that interferes with some (or perhaps many) pathways that constitute the metabolome. With regard to arginine, we need inhibitors of amino acid utilization or analogs that mimic the authentic amino acid. There are now hundreds of analogs of arginine, most prepared as potential inhibitors of the nitric oxide synthetase action on arginine in the production of NO, but we will concentrate of canavanine in arginine-free and arginine-rich medium.

L-canavanine is known to be a toxic amino once it has been incorporated into proteins, with ~6% the efficiency of L-arginine. In the presence of L-arginine, it has almost no effect, but it is devastating to cells in its absence, CHO cultures being destroyed within 24–36 h. The same has been found in at least 3 other cell lines including (Hela, Molt4 and SaOS2). The death of CHO cells is shown in Figure 3 and Molt4 in Figure 4, the latter showing more clearly the demise by using a log-scale on the ordinate axis. As a measure of the severity of interference, tritiated thymidine incorporation into CHO cells was followed for a period of 4 h each day at normal ($4 \cdot 10^{-4}$ M), low (10^{-5} M) or deficient arginine concentrations, with or without ($4 \cdot 10^{-4}$ M) L-canavanine (Table 1). The treatments give the fastest demise seen in arginine deprived cultures, but it can be substantially deferred by adding $10 \mu\text{g ml}^{-1}$ cycloheximide at the same time as L-canavanine to inhibit protein synthesis by ~90% (not shown), in which case the curve is approximately equivalent to that of arginine deprivation alone. The importance of incorporation of the analog into proteins is confirmed by this finding.

Another effective amino acid analog has been studied in phenylalanine deprived cultures of HeLa

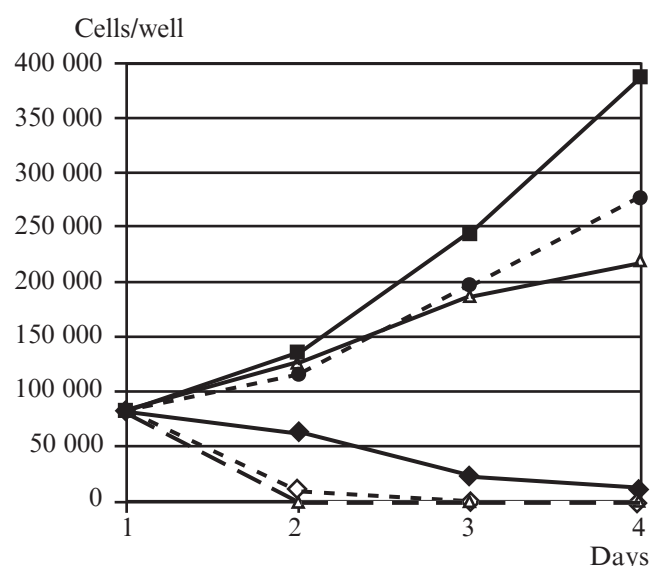


Fig. 3. CHO cells were set up the previous day to reach ~100,000 cells per well on day 1 when treatment commenced. The first pair of culture sets had arginine in the medium at $4 \cdot 10^{-4}$ M alone (■) or $4 \cdot 10^{-4}$ M canavanine present (□). A further pair of culture sets were given low arginine levels ($4 \cdot 10^{-5}$ M) either with (●) or without (▲) canavanine at $2 \cdot 10^{-4}$ M. In a final pair of culture sets, both were arginine-free (open triangles), but again one had canavanine at $2 \cdot 10^{-4}$ M (○). The destructive effect of the addition of canavanine is very pronounced at low arginine or arginine deprived cultures, although it only slowed cultures mildly when at equimolar concentrations with respect to arginine

and CHO cells, namely p-fluorophenylalanine. Like arginine deprivation, phenylalanine-free medium slows cell growth but seldom induces cancer cell death in vitro on the massive scale seen with arginine deprivation. But when cells in phenylalanine-free medium were given p-fluorophenylalanine that incorporates ~30% as efficiently as phenylalanine into proteins, cell death was several-fold greater but still weak compared with canavanine introduced into arginine-free medium. HeLa cells, however, were arrested from entering mitosis within 15 min of p-fluorophenylalanine administration. We had also shown that cells incorporated the analog into proteins became very heat-sensitive (Henderson and Wheatley, 1974); by raising the temperature of incubation by just 2.5–3 °C led to a very much more significant amount of cell death.

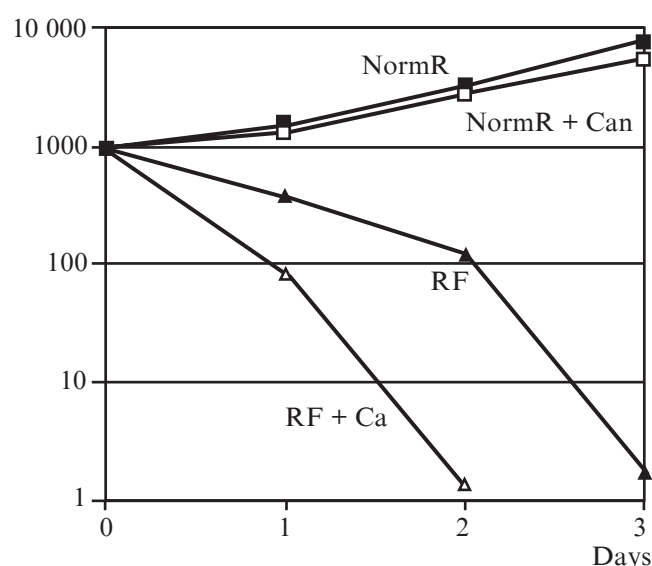


Fig. 4. Molt4 human leukemic cells in normal arginine-containing medium at $4 \cdot 10^{-4}$ M were treated with either no analog (NormR) or $4 \cdot 10^{-4}$ M canavanine (NormR + Can). In the lower curves, both sets of culture were arginine-free from day 0 (RF) with one received canavanine (RF + Can). The ordinate is a long scale showing that cells starting at 100,000 per well (ordinate is $\times 100$) per well were down to an almost uncountable number of cells by days 2 and 3, notably faster in the presence of canavanine. In the presence of arginine, canavanine had no significant effect

This type of combination treatment seems to work well in culture. It is in many ways like other sensitising agents used in cancer treatment that can result in heightened cell death, as for example with photodynamic therapy with agents that need light activation after accumulated in a tumour. However, it does illustrate another general area of intervention that can be usefully applied in a combinatorial manner.

5. Concluding remarks

The experiments discussed herein along with similar reports throughout the literature, give us increasing guidance as to what is needed in vivo as far as cancer therapy is concerned, which has to be based as far as possible on our increasing knowledge of cell cycling of tumour cells and changes post treat-

Effect of L-canavanine at $4 \cdot 10^{-4}$ M in medium with $4 \cdot 10^{-4}$ M (normal), 10^{-5} M (low), or no arginine present, as indicated by loss of tritiated thymidine incorporation for 1 h per well (mean plus 1SD of an average of 4 wells per assay in dpm) for CHO cells. (Average background of 33 dpm subtracted from all values.)

Table 1

Days	Normal medium	Normal medium + canavanine	Low medium	Low medium + canavanine	Deprived medium	Deprived medium + canavanine
0*	11 664±662	10 129±771	6530±1064	6589±1329	2557±145	3346±1046
1	10 407±160	12 800±354	5740±690	820±340	1268±171	427±203
2	18 708±1558	20 421±1323	2441±250	123±67	256±18	28±55
3	24 307±1328	19 700±1249	255±108	27±16	57±14	0±0

Note. * — tritiated pulse given at from 5 to 6 h on Day 0.

ment in their characteristics (through changes in gene expression, invasive potential, metabolomic features, etc.). More animal models, especially of xenografted human tumours, need to be explored with combinatorial therapies, which may well be most appropriate to translate to the clinic, where trials from an arginine basis have begun to increase. Clinical use of combination therapy on a rational basis has to seek for synergies at the *lowest* dose levels of toxic agents, including radiation. This could improve prognosis for many cancer sufferers, notably so in the case of disseminated disease.

The main aim of the oncologist is to gain control over a cancer rather than necessarily strive for complete remission. At the same time, a holistic approach will ensure that a reasonable quality of life is sustained patients under the treatment regimes that have been all too superficially discussed in the space available in this article. The importance of this discussion is that it relates directly to the growing number of clinical trials now in progress with arginine deprivation as its basis (e. g. Izzo et al., 2004; Cheng et al., 2005; Hernandez et al., 2010). Considering the number of sensitive tumour types that are known from their ASS repression status, it is clear that many other trials should soon be initiated; for example, the convincing data from renal cell carcinoma (Yoon et al., 2006) suggests an obvious case in which the arginine platform as a prime intervention can lead on the effective combinatorial therapy.

Acknowledgements

I wish to thank the rector of the National Medical University of Ukraine in Odessa for inviting me to present this material, part of which was delivered as a lecture in September 2010. I also thank the many people who have worked with me over a period of 20 years since our first attempts in culture and animal models to establish the fact that arginine deprivation is a feasible method of treating cancer with both selectivity and relative freedom from cytotoxic sequelae.

REFERENCES

1. Anon (editorial). Amino acid manipulation and cancer // *Lancet*. – 1973, Feb 10. – P. 303–304.
2. The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumours (GTT) / K. D. Bagshawe, J. Dent, E. S. Newlands [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1989. – Vol. 96. – P. 795–802.
3. Remission of hepatocellular carcinoma with arginine depletion induced by systemic release of endogenous hepatic arginase due to transhepatic arterial embolism, augmented by high-dose insulin: arginase as a potential drug candidate for hepatocellular carcinoma / P. N. M. Cheng, Y. C. Leung, W. H. Lo [et al.] // *Cancer Lett.* – 2005. – Vol. 224. – P. 67–80.
4. Pegylated recombinant human arginase (rhArg-peg_{5000mw}) inhibits the in vitro and in vivo proliferation of human hepatocellular carcinoma through arginine depletion / P. N.-M. Cheng, T.-L. Lan, W.-M. Lam [et al.] // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67. – P. 309–317.
5. Release of mitotic descendants by giant cells from irradiated Burkitt's lymphoma cell line / J. A. Eirenpreisa, M. S. Cragg, B. Fringes [et al.] // *Cell Biol. Int.* – 2000. – Vol. 24. – P. 635–648.
6. Pegylated arginase I: a potential therapeutic approach in T-ALL / C. P. Hernandez, K. Morrow, L. A. Lopez-Barcons [et al.] // *Blood*. – 2010. doi:10.1182/blood-2009-12-258822
7. Pegylated arginine deiminase treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: results from phase I/II studies / F. Izzo, P. Marra, G. Beneduce [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1815–1822.
8. Arginine deiminase enhances dexamethasone-induced cytotoxicity in human T-lymphoblastic leukemia CCRF-CEM cells / E.-J. Noh, S.-W. Kang, Y.-J. Shin [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 112. – P. 502–508.
9. Philip R. Arginine deprivation, growth inhibition and tumour cell death: 2. Enzymatic degradation of arginine in normal and malignant cell cultures / R. Philip, E. Campbell, D. N. Wheatley // *Br. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 88. – P. 613–623.
10. High sensitivity of human melanoma lines to the growth inhibitory activity of mycoplasmal arginine deiminase in vitro / K. Sugimara, T. Ohno, K. Kusuyama, I. Azuma // *Melanoma Res.* – 1992. – Vol. 2. – P. 191–196.
11. Stem cells, senescence, neosis and self-renewal in cancer / R. Rajaraman, D. L. Guernsey, M. M. Rajaraman, S. R. Rajaraman // *Cancer. Cell. Int.* – 2006. – Vol. 6. – P. 25.
12. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma / G. J. Rustin, E. S. Newlands, R. H. Begent [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 900–903.
13. Wheatley D. N. Controlling cancer by restricting arginine availability — arginine-catabolizing enzymes as anti-cancer agents / D. N. Wheatley // *Anti-Cancer Drugs*. – 2004. – Vol. 15. – P. 825–833.
14. Wheatley D. N. Dietary restriction, amino acid availability and cancer / D. N. Wheatley // *The Cancer Journal*. – 1998. – Vol. 11. – P. 183–188.
15. Wheatley D. N. Cell biology as the basis of a better understanding of cancer / D. N. Wheatley // *Cancer. Cell. Internat.* – 2005. – Vol. 5. – P. 33. doi: 10.11186/1475-2867-5-33
16. Wheatley D. N. Growing evidence of the repopulation of regressed tumours by the division of giant cells / D. N. Wheatley // *Cell. Biol. Int.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1029–1030.
17. Wheatley D. N. P-Fluorophenylalanine and “division-related proteins” / D. N. Wheatley, J. Y. Henderson // *Nature*, 1974. – Vol. 247. – P. 281–283.
18. A rational approach to the systemic treatment of cancer involving medium-term depletion of arginine / D. N. Wheatley, E. Campbell, P. B. S. Lai, P. N. M. Cheng // *Gene. Ther. Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 9. – P. 33–40.
19. Renal carcinoma does not express argininosuccinate synthetase and is highly sensitive to arginine deprivation via arginine deiminase / C.-Y. Yoon, Y.-J. Shim, E.-H. Kim [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 120. – P. 897–905.

УДК 616.831.38-005.1:616.13-007.64-001.5

О. А. Цимейко, д-р мед. наук, проф.,

Э. З. Аббасзаде,

В. В. Мороз, канд. мед. наук,

И. И. Скорохода, канд. мед. наук,

Н. Шахин

ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАЗРЫВА АНЕВРИЗМ ПЕРЕДНЕГО ПОЛУКОЛЬЦА АРТЕРИАЛЬНОГО КРУГА ГОЛОВНОГО МОЗГА

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова» НАМН Украины,
Киев, Украина

УДК 616.831.38-005.1:616.13-007.64-001.5

О. А. Цимейко, Е. З. Аббасзаде, В. В. Мороз, И. И. Скорохода, Н. Шахин

ВНУТРІШНЬОШЛУНОЧКОВІ КРОВОВИЛИВИ У РЕЗУЛЬТАТІ РОЗРИВУ АНЕВРИЗМ ПЕРЕДНЬОГО НАПІВКІЛЬЦЯ АРТЕРІАЛЬНОГО КОЛА ГОЛОВНОГО МОЗКУ

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова» НАМН України, Київ, Україна

Проаналізовані результати хірургічного лікування 66 хворих із внутрішньошлуночковими крововиливами (ВШК) внаслідок розриву артеріальних аневризм (АА) передніх відділів артеріального кола основи мозку. Основна увага приділена перебігу захворювання у зв'язку зі ступенем розповсюдження крові у шлуночковій системі. Визначено вплив стану при надходженні на результати лікування хворих із ВШК. Виявлена можливість швидко й ефективно санувати шлуночкову систему з застосуванням фібринолізу.

Ключові слова: внутрішньошлуночковий крововилив, артеріальна аневризма, фібриноліз, кліпування, переднє півкільце.

UDC 616.831.38-005.1:616.13-007.64-001.5

O. A. Tsimeiko, E. Z. Abbaszade, I. I. Skorokhoda, V. V. Moroz, N. Shahin

INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES AS A RESULT OF RUPTURE OF ANEURYSMS OF ANTERIOR CIRCULATION OF ARTERIAL CIRCLE OF THE BRAIN

A state establishment "Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kiev, Ukraine

The results of surgical treatment of 66 patients with intraventricular hemorrhages (IVH) as a result of rupture of arterial aneurysms (AA) of anterior circulation of the base of the brain were analyzed. The emphasis is made on clinical course of the disease in connection with blood spread extent in ventricular system. It is established the influence of health condition on admission on results of treatment in patients with IVH. It was concluded possibility of rapid and effective sanation of ventricular system using fibrinolysis.

Key words: intraventricular hemorrhages, arterial aneurysm, fibrinolysis, clipping, anterior circulation.

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), наряду с внутримозговыми гематомами (ВМГ), являясь грозным осложнением разрыва артериальных аневризм (АА), довольно часто требуют изменения хирургической тактики в отношении самой АА. Внутрижелудочковое кровоизлияние может быть изолированным или сочетаться с ВМГ. В первом случае анатомическими предпосылками является практическое отсутствие мозговой паренхимы в области конечной пластинки и хориоидальной щели. В случае сочетания ВЖК, как правило, является прорывом ВМГ в желудочки мозга. Кровь в желудочки может попадать также ретроградным путем из субарахноидального пространства через отверстия IV желудочка [1; 2]. Кровь, находящаяся в желудочках, нарушая ликвороотток, вызывает гидроцефалию, а также, непосредственно растягивая перизептимальные участки, вызывает их ишемию и некроз [1–3]. В последние годы для быст-

рой и эффективной санации желудочковой системы применяют интравентрикулярно фибринолитические препараты, однако при невыключенной из кровотока аневризме их применение не рекомендуется в связи с опасностью повторных кровотечений из аневризмы [3–5].

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с ВЖК аневризматического генеза.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 66 больных с ВЖК в результате разрыва АА, которые находились в Институте нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова с 2006 по 2009 гг. Возраст больных — от 12 до 72 лет, средний возраст составлял 46,5 года. Лиц мужского пола было 44 (66,7 %), женского — 22 (33,3 %). Сроки поступления: с момента разрыва АА до 3 сут — 34 (51,5 %), 4–14-е сутки — 28 (42,4 %), после 15 сут

— 4 (6,1 %) больных. Для оценки состояния при поступлении всем больным проведен стандартный неврологический осмотр, выполнены нейровизуализирующие исследования — компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография сосудов головного мозга с 3D-реконструкцией, которая позволяла более детально оценить отношение аневризмы к несущим сосудам. На основании КТ исследования распространение крови по желудочкам оценено по классификации Гребя (D. A. Graeb, 1992). По объему сопутствующей гематомы больные разделены на 5 групп: до 20 мл — 11; 21–40 мл — 22; 41–60 мл — 11; 61–80 мл — 5 наблюдений. Состояние больных при поступлении оценивалось по шкале W. Hunt, R. Hess (1968), результаты лечения при выписке — по шкале исходов Глазго (ШИГ) (N. Kassel et al., 1990).

Результаты исследования и их обсуждение

При клинико-неврологическом осмотре во время поступления распределение больных по шкале тяжести состояния W. Hunt, R. Hess было следующим: I ст. — 4 (6,1 %), II ст. — 8 (12,1 %), III ст. — 29 (43,9 %), IV ст. — 12 (18,2 %), V ст. — 13 (19,7 %) наблюдений. На основе КТ-исследования больные разделены на 2 группы: 1-я — без сопутствующей ВМГ — с непосредственным кровоизлиянием в желудочки — 17 (25,8 %); 2 — с сопутствующей ВМГ — вследствие прорыва ВМГ в желудочки мозга — 49 (74,2 %) больных. В 7 (10,6 %) наблюдениях были множественные, а в 59 (89,4 %) — одна аневризма. Причиной кровоизлияния у больных с множественными аневризмами была в 1 случае АА средней мозговой артерии (СМА), в 4 — АА передней мозговой — передней соединительной артерии (ПМА–ПСА), в 2 — АА дистальных отделов ПМА (А2–А3). Локализация АА у больных с одной аневризмой была следующей: ПМА–ПСА — 38 (64,4 %), СМА — 6 (10,2 %) случаев, ВСА — 12 (20,4 %), А2–А3 — 3 (5,1 %). Распространение крови по шкале Гребя указано в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у больных с непосредственным кровоизлиянием в желудочки наблюдается более массивное распространение крови по желудочкам.

Проведен также анализ распространения крови в желудочках у больных с ВМГ + ВЖК с объемом сопутствующей ВМГ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, четкой зависимости между объемом сопутствующей гематомы и степенью распространения крови в желудочках не было.

Изучена зависимость состояния пациента при поступлении с распространением крови по желудочкам (табл. 3).

Как видно из табл. 3, по мере нарастания баллов по шкале Гребя в обеих группах возрастает

тяжесть заболевания больных, интересно также то, что в группе с ВЖК это происходит более интенсивно. Анализирована также связь с распространением крови по шкале Гребя с исходом заболевания (табл. 4).

Как видно из табл. 4, по мере увеличения объема крови ухудшается исход, что более отчетливо наблюдается в группе с ВМГ.

Таблица 1

Степень распространения крови по желудочкам в зависимости от анатомического варианта кровоизлияния, абс. (%)

Форма кровоизлияния	Баллы по шкале Гребя			
	1–3	4–7	8–10	Всего
ВЖК	7 (41,2)	5 (29,4)	5 (29,4)	17 (100)
ВМГ + ВЖК	23 (46,9)	19 (38,8)	7 (14,3)	49 (100)

Таблица 2

Степень распространения крови по желудочкам в зависимости от объема сопутствующей ВМГ, абс. (%)

Объем сопутствующей ВМГ, мл	Баллы по шкале Гребя			
	1–3	4–7	8–10	Всего
До 20	3 (27,3)	5 (45,4)	3 (27,3)	11
21–40	15 (68,2)	6 (27,3)	1 (4,5)	22
41–60	5 (45,5)	4 (36,4)	2 (18,1)	11
Больше 60	—	4 (80)	1 (20)	5

Таблица 3

Зависимость состояния пациента при поступлении с распространением крови по желудочкам

Баллы по шкале Гребя	Состояние по Hunt — Hess				
	I	II	III	IV	V
ВМГ + ВЖК					
1–3	2	5	11	1	4
4–7	1	—	9	6	3
8–10	—	—	3	2	2
ВЖК					
1–3	—	1	4	1	1
4–7	—	1	2	2	3
8–10	—	—	—	1	1

Таблица 4

Влияние распространения крови в желудочках на исход заболевания

Баллы по шкале Гребя	Баллы по ШИГ									
	ВМГ + ВЖК					ВЖК				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1–3	7	—	5	4	7	1	—	1	3	2
4–7	7	—	3	4	5	5	—	—	2	1
8–10	3	—	1	2	1	—	—	—	2	—

Исход заболевания в зависимости от состояния при поступлении

Состояние по Hunt — Hess	Баллы по ШИГ									
	ВМГ + ВЖК					ВЖК				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
I	—	—	—	1	2	—	—	—	—	—
II	1	—	1	1	2	—	—	—	2	—
III	6	—	4	6	7	2	—	—	1	3
IV	4	—	1	2	2	2	—	—	2	—
V	6	—	3	—	—	2	—	1	2	—

Проведен анализ исхода заболевания также с состоянием больных при поступлении. Результаты показаны в табл. 5.

Прослеживается отчетливое ухудшение исходов в зависимости от тяжести состояния при поступлении.

Были проведены следующие оперативные вмешательства: 1) клипирование АА — 58 больным; 2) эндоваскулярное вмешательство — 4 больным; 3) дренирование желудочковой системы — 15, из них в 2 случаях дренирование было единственным вмешательством; 4) перфорация концевой пластинки — 31 больному; 5) удаления сопутствующей гематомы — 32 больным; 6) интравентрикулярный фибринолиз с последующим дренированием лизированной крови — 2 больным. Консервативное лечение проводилось у одной больной.

Интравентрикулярный фибринолиз с дренированием (как относительно новая методика) применен нами у 2 больных с гемотампонадой желудочковой системы. В обоих случаях, после выключения аневризмы из кровотока клипированием ее шейки, в передние рога боковых желудочков установлен вентрикулярный дренаж, через который в полость желудочка вводили фибринолитик, закрывали дренаж на 6 ч, после чего на пассивном оттоке выделялась лизированная кровь. Проводили контрольную КТ головного мозга и при необходимости процедуру повторяли. В обоих случаях мы наблюдали быструю санацию желудочков с восстановлением ликворооттока и клиническим улучшением состояния больных. Приводим одно из наблюдений.

Больной Р. На КТ головного мозга тампонада желудочковой системы плотными сгустками после интраоперационного неконтактного разрыва ПМА–ПСА справа. Несмотря на проведенное консервативное лечение, состояние больного прогрессивно ухудшалось до комы-II через двое суток после операции (рис. 1).

В связи с этим проведено дренирование передних рогов обоих боковых желудочков и осуществлен фибринолиз.

Через двое суток после фибринолиза на контрольных КТ головного мозга выявляется практически полная санация желудочковой системы. Данные контрольной КТ головного мозга приведены на рис. 2.

Пациент выжил и его состояние при выписке составляло 4 балла по ШИГ.

Общая летальность была 23 (35 %). Обобщенный результат лечения указан на рис. 3.

Выводы

1. Внутрижелудочковые кровоизлияния чаще происходят вследствие прорыва ВМГ в желудочковую систему.

2. Причиной ВЖК чаще всего является АА ПМА–ПСА.

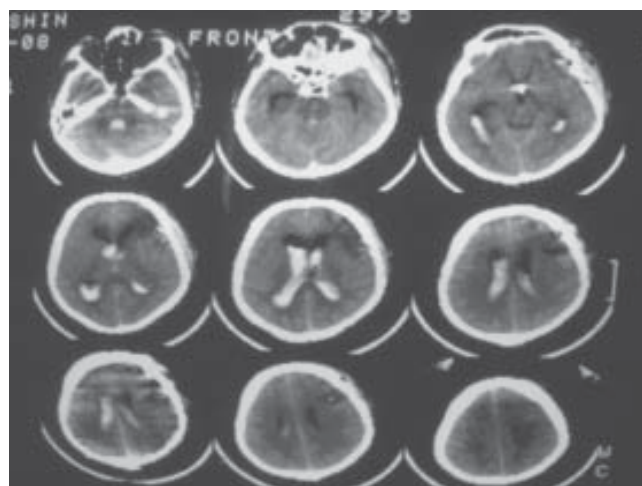


Рис. 1. Компьютерная томография мозга до проведения фибринолиза

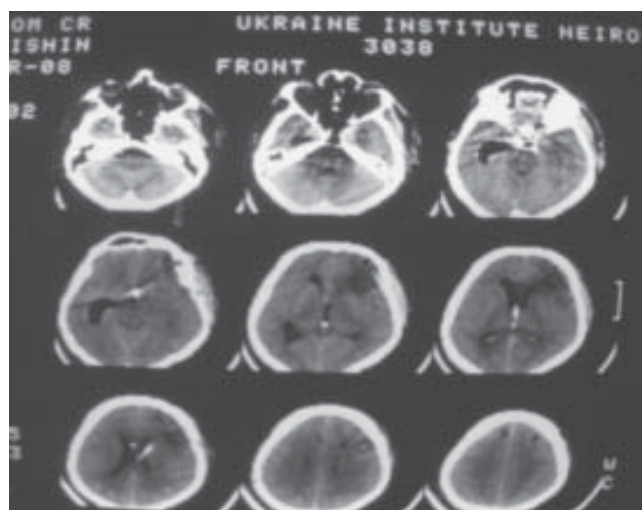


Рис. 2. Компьютерная томография мозга через двое суток после проведения фибринолиза

3. Чем массивнее распространение крови в желудочковой системе, тем тяжелее состояние больных при поступлении и соответственно хуже исход.

4. Распространенность крови в желудочках не зависит от объема сопутствующей гематомы.

5. Интравентрикулярный фибринолиз является перспективным методом лечения боль-

них с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, особенно с тампонадой желудочковой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев С. А. Хирургическое лечение артериальных аневризм головного мозга, осложненных внутрижелудочковыми кровоизлияниями : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28 / С. А. Васильев. – М., 2002. – 170 с.

2. Интратекальный фибринолиз при массивных нетравматических внутрижелудочковых кровоизлияниях / В. В. Крылов, С. А. Буров, В. Г. Дашьян, Д. С. Смирнов // Нейрохирургия. – 2008. – № 3. – С. 23–30.

3. Findlay J. M. Cohort study of intraventricular thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for aneurysmal intraventricular hemorrhage / J. M. Findlay, M. J. Jacka // Neurosurgery. – 2004. – Vol. 55, N 3. – P. 532–538.

4. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / А. Н. Коновалов, В. В. Крылов, Ю. М. Филатов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2006. – № 3. – С. 3–10.

5. Applicability and relevance of models that predict short term outcome after intracerebral haemorrhage / M. J. Ariesen, A. Algra, H. B. Van der Worp, G. J. E. Rinkel // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2005. – Vol. 76. – P. 839–844.

УДК 618.3-06:616.24-002.5]:159.96

Н. В. Корандо,

С. П. Польова, д-р мед. наук, доц.,

А. В. Семеняк, канд. мед. наук, доц.

ПСИХОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна,
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна*

УДК 618.3-06:616.24-002.5]:159.96

Н. В. Корандо, С. П. Полевая, А. В. Семеняк

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ БЕРЕМЕННЫХ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, Вінниця, Україна,
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна*

В статье приведены данные психологических нарушений у женщин, больных туберкулезом, в период гестации. Показано влияние иммунологических факторов на психологическое состояние женщин в период течения беременности.

Ключевые слова: беременность, депрессия, туберкулез.

UDC 618.3-06:616.24-002.5]:159.96

N. V. Korando, S. P. Polyova, A. V. Semenyak

PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PECULIARITIES IN PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM PULMONARY TUBERCULOSIS

*The M. I. Pyrohov Vynnytsya National Medical University, Vynnytsya, Ukraine,
The Bukovinian State Medical University, Tchernivtsi, Ukraine*

The data of psychological disorders in women suffering from tuberculosis in gestation period are presented in the article. The influence of immunologic factors on psychological state during pregnancy is shown.

Key words: pregnancy, depression, tuberculosis.

Вступ

Значне поширення туберкульозу серед жінок репродуктивного віку вимагає зосередження уваги на психологічних особливостях у період гестації та може стати суттєвим резервом підвищення ефективності лікування даного контингенту жінок [1; 2; 4]. За активного туберкульозу у вагітних виникає вторинна імунна недостатність, яка більшою мірою стосується клітинної ланки імунної системи. Розвиток так званої цитокінової гіпотези депресії, в основі якої лежить припущення щодо впливу прозапальних цитокінів на формування депресивних розладів у вагітних, хворих на туберкульоз, знайшов своє патогенетичне підтвердження [3; 4]. Імунне реагування за умов туберкульозу спричинює синтез цитокінів

та їх рецепторів, що може призводити до хронічного локального запального процесу в окремих структурах мозку, які відповідають за депресивні розлади [5; 6]. Проте дослідження щодо впливу імунних зрушень на психологічний стан вагітних, хворих на туберкульоз, практично відсутні.

Мета — підвищити ефективність діагностики депресивних розладів у вагітних, хворих на туберкульоз.

Матеріали та методи дослідження

Анкетуванням проведено оцінку психічного стану 156 вагітних, хворих на туберкульоз легень, за модифікованою Единбурзькою шкалою та шкалою Зунге. Анкети містили відомості щодо захворюваності на туберкульоз, його перебіг

і лікування, гінекологічний та акушерський анамнез. Результати оцінювали за десятибальною шкалою. Дослідження проводили паралельно з клінічно-лабораторним обстеженням вагітних і стандартними шкалами самооцінки, які використовують спеціалісти загально-медичної практики. Контрольну групу утворили 105 здорових вагітних.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних показав, що вагомі психоемоційні зміни спостерігалися у 42 (26,9 %) вагітних, хворих на туберкульоз легень, з обтяженим акушерським анамнезом (наявність спонтанних викиднів, кровотечі, пологовий травматизм, уроджені вади розвитку в дітей і мертвонародження в анамнезі).

У 35 (21,2 %) із 85 пацієнток, хворих на туберкульоз, вагітність яких перебігала на фоні поєданого гестозу, переважав астенодепресивний синдром. Тривожне ставлення до захворювання на туберкульоз упродовж вагітності проявлялося переживаннями за неповноцінність плода, страхом інфікування туберкульозом немовляти, уроджених вад розвитку дитини й ускладнень пологів і післяпологового періоду. Переважали хвилювання про власну неповноцінність внаслідок хвороби у 72 (46,2 %) респонденток, думки про неможливість вилікуватися — у 41 (26,3 %) і непередбачуваність свого майбутнього — у 65 (41,6 %) осіб. Стурбованість і страх вагітних, хворих на туберкульоз, перед пологами, порушення їх соціальної поведінки виступали як чинники стресу та призводили до відповідних психологічних зрушень під час гестації. Вагітність у 58 (37,2 %) жінок основної групи супроводжувалася соматичною (загальна втома, набряки, підвищення артеріального тиску, головні болі) та психопатологічною симптоматикою.

Динаміка розвитку та перебігу тривожних розладів мала певні закономірності — спочатку виникала астенична симптоматика, що спричинювала функціональні порушення основних функцій жіночого організму, а це, як наслідок, призводило до зниження захисних і резервних можливостей особистостей. З прогресуванням вагітності на фоні туберкульозного ураження у 45 (28,8 %) пацієнток формувалися соматовегетативні розлади, які сприяли ускладненому перебігу вагітності.

Іпохондричні розлади в поєднанні з іншими невротичними проявами — переоціненою стурбованістю за стан свого здоров'я, зосередженням на ускладненнях вагітності, невпевненості у своїх можливостях і страхом перед майбутнім материнством — спостерігали у 26 (16,7 %) вагітних основної групи.

Наявність психопатичних рис, низький рівень інтелекту, недисциплінованість і асоціальна поведінка у 15 (9,6 %) осіб основної групи суттєво вплинули на перебіг туберкульозу, ускладнень вагітності, а також лікарських призначень, що визначало внутрішньоутробний стан плода.

Легковажне ставлення до захворювання на туберкульоз призводило до неконтрольованого лікування у 39 (25,0 %) вагітних, відмови від низки процедур, що негативно позначалося на результатах лікування, переходу специфічного процесу у хронічну форму, а в одному випадку — до материнської летальності.

Психоемоційні порушення — прогресування астенії та дезадаптації після пологів протягом тривалого часу спостерігали в 9 (5,7 %) пацієнток, які хронічно хворіли на туберкульоз легеневої та генітальної локалізації. Більшість із цих пацієнток виявили схильність до скарг, були песимістично налаштовані, проявляли упертість, скептицизм і навіть агресію. Такі хворі ухилялися від основного лікування, були незговірливими щодо рекомендацій, у 3 (1,9 %) із них спостерігалася порушення материнського інстинкту, а саме — відмова від немовлят.

Дослідження показали, що серед вагітних, хворих на туберкульоз, переважали особистості з певним психологічним складом характеру, а саме: стривожені (68,5 %), нестійкі до стресів (46,2 %), сором'язливі (17,9 %), з тенденцією до залежності (12,1 %), з недостатньою соціальною адаптованістю (10,3 %) та ін.

У більшості вагітних, хворих на туберкульоз, траплялися різноманітні за генезом граничні нервово-психічні розлади. Серед них — розлади, безпосередньо спричинені туберкульозом (51,9 %); переживання змішаного соматопсихогенного походження (27,5 %) і зумовлені туберкульозом та ускладненнями вагітності (20,5 %).

Астенічні розлади спостерігалися у 46,1 % випадків і переважно проявлялися підвищеною дратівливістю (19,9 %), емоційною нестійкістю (16,6 %), нестриманістю (5,7 %), розладами сну (3,9 %).

Більш ніж у половині жінок (52,5 %), хворих на хронічний туберкульоз легень, з появою вагітності виникав змішаний тип реагування на психотравмуючу ситуацію, що призводило до переходу на психофізіологічний рівень. У 15,9 % вагітних спостерігали схильність до астеничних реакцій, вони були експансивні, активні, незалежні. У 7,5 % обстежених вагітних, хворих на туберкульоз, відмічали гіпостенічний тип реагування, що проявлявся соціальною піддатливістю, їх вирізняла декомпенсація за невротичним типом.

Крім того, у більшості вагітних, хворих на туберкульоз (83 (53,2 %)), спостерігали виражену дезадаптацію особистості, конфліктні стосунки в сім'ї, такі вагітні вказували на відсутність позитивних емоцій і теплих стосунків і вирізнялися більш чоловічими рисами характеру: прагненням до емансипації, внутрішнього конфлікту, замкнутості. У 13 (8,3 %) із них спостерігали виражену агресію, яку розцінювали як декомпенсацію психосоматичного стану. При тому спостерігали постійне внутрішнє напруження, що потребувало постійної психологічної корекції та тренінгів безконфліктної поведінки.

За даними дослідження, виявлено, що стан гестації став для пацієнток обох груп причиною невротичних розладів ($r = 0,94-0,58$, $p < 0,001$). Аналіз особливостей порушень психоемоційної сфери за параметрами астенодепресивного синдрому у вагітних, хворих на туберкульоз, показав, що в пацієнток вікової групи 18–21 рік переважно з першою вагітністю траплялася більш висока фізична астенія, зниження мотивації та депресії порівняно з віковою групою 25–35 років ($p < 0,05$).

Найбільші відхилення у жінок основної групи, порівняно з контрольною, виявлені за такими параметрами: obsесивно-фобічні порушення, астенія, тривога ($p < 0,01$).

На особливу увагу акушерів заслуговували депресивні стани, які спостерігали у 53 (33,9 %) вагітних, хворих на туберкульоз, які проявлялися зниженим настроєм і тривалим пригніченням і трансформувалися у клінічну картину загрози переривання вагітності у різні терміни гестації.

Чинниками ризику депресії була вікова група 20–40 років, зниження соціального статусу, розлучення, особисті якості з явищами тривоги, стреси, проблеми сексуального невдоволення, ускладнений післяпологовий період (особливо в самотніх жінок).

Змішані тривожні депресивні стани траплялися у 19 (12,2 %) вагітних основної та 4 (3,8 %) осіб контрольної групи з проявами тривоги, депресії, проте жоден із них не був домінуючим, а ступінь їх вираженості не дозволив встановити діагноз.

Іпохондричні розлади виявляли у 27 (17,3 %) жінок, хворих на туберкульоз, і лише у 5 (4,8 %) — контрольної групи. Чинниками ризику були соціальні, генетичні, культурні, етнічні (незадовільні умови життя, батьківські традиції, особливості уваги тощо).

Неврасення у вагітних траплялася у 55 (36,2 %) осіб основної й 11 (10,4 %) контрольної груп. Етіологічними чинниками виникнення неврасення у вагітних контрольної групи стали психічне й емоційне перевантаження. В основній групі вагітних — це тривалий туберкульоз, неефективне його лікування й ускладнений перебіг вагітності: переважно анемія вагітних II ступеня та плацентарна недостатність.

На особливу увагу заслуговувала вірогідна різниця за шкалою «нервозність», за якою у жінок, хворих на туберкульоз легень, виявляли виражені психосоматичні порушення, в яких переважав депресивний настрій, порівняно з жінками контрольної групи, миттєва збудливість і дратівливість.

Результати досліджень показали, що наявність невротичної симптоматики зумовила високий рівень тривожності у жінок основної групи, що виливалося в афективне реагування на ускладнення вагітності, імпульсивність, недостатнє володіння собою, що суттєво впливало на ефективність лікування акушерської патології. Ви-

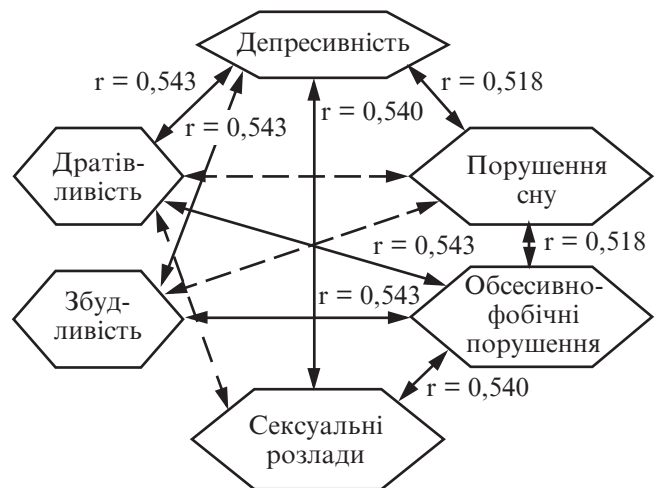


Рис. 1. Кореляційна взаємозалежність психічних характеристик вагітних, хворих на туберкульоз. Стрілками відмічені кореляційні зв'язки: суцільні — тісні зв'язки ($r > 0,5$), пунктирні — середні зв'язки ($r = 0,3-0,5$)

ражена депресивність і невротичні прояви у даного контингенту вагітних тісно пов'язані з порушеннями сну ($r = 0,518$), сексуальними розладами ($r = 0,540$), збудливістю й дратівливістю ($r = 0,543$) (рис. 1).

Висновки

1. Результати проведених досліджень показали, що вагітність у жінок, хворих на туберкульоз, перебігає на фоні надмірного напруження пристосувальних механізмів.
2. В умовах епідемії туберкульозу актуальним залишається впровадження в роботу пологових будинків посад лікарів-психологів і поглиблене дослідження психологічних станів жінок, хворих на туберкульоз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцківська І. Б. Вплив психоемоційного навантаження на перебіг вагітності / І. Б. Венцківська, О. Ф. Майданник, Я. М. Вітовський // 36. наук праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2010. — С. 20–24.
2. Запорожан В. М. Репродуктивне здоров'я жінок в умовах епідемії туберкульозу / В. М. Запорожан, С. П. Польова, Ю. І. Бажора // Журнал академії медичних наук України. — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 734–742.
3. Наследников І. Д. Поліморфізм генів IL-2 і IL-4 при інфільтративном туберкулезе легких / І. Д. Наследников, О. І. Уразова, В. В. Новицький // Иммунология. — 2009. — № 2 (30). — С. 88–92.
4. Нечаева О. Б. Туберкулез у женщин детородного возраста в Свердловской области / О. Б. Нечаева, Н. П. Кожекина // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 6–9.
5. Польова С. П. Порушення репродуктивного здоров'я та психоемоційного стану у жінок, хворих на туберкульоз / С. П. Польова // Клінічна та експериментальна патологія. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 70–72.
6. Felger J. C. Effects of interferon-alfa on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression / J. C. Felger, O. Alagbe, F. Hu // Biol. Psychiatr. — 2007. — Vol. 62. — P. 1324–1333.

ВПЛИВ ПОХІДНОГО ПЕПТИДАМИДОБЕНЗОФЕНОНУ ТА ДІАЗЕПАМУ НА ПОВЕДІНКУ АКТИВНОГО УНИКНЕННЯ ЩУРІВ У ПІСЛЯСУДОМНОМУ ПЕРІОДІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.853-092.9:599.323.4]-085.213

И. В. Погорелая

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПЕПТИДАМИДОБЕНЗОФЕНОНА И ДИАЗЕПАМА НА ПОВЕДЕНИЕ АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ КРЫС В ПОСЛЕСУДОРОЖНОМ ПЕРИОДЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Вызванное максимальными электрошоковыми судорогами угнетение активного избегания электрических раздражений контрольными крысами устранялось под воздействием нового производного пептидамидобензофенона (ПАБФ) и диазепама. На фоне максимально выраженного протективного эффекта производного ПАБФ число раздражений из 10, которых крысы избегают, было меньше на 39,3 %, чем в группе контроля, и превышало аналогичный показатель в группе крыс с применением на 59,4 %. ED₅₀ производного ПАБФ, которая предупреждала активное избегание в 50 % контрольных крыс, была в 3,12 раз выше определенной для диазепама. Сочетанное применение препаратов вызывало суммарный эффект.

Ключевые слова: производное пептидамидобензофенона, диазепам, максимальные электрошоковые судороги, активное избегание, изоболографический метод.

UDC 616.853-092.9:599.323.4]-085.213

I. V. Pogorila

EFFECTS OF DERIVATIVE OF PEPTIDEAMIDOBENZOPHENONE AND DIAZEPAM ON THE BEHAVIOR OF ACTIVE AVOIDANCE IN RATS IN THE PERIOD AFTER THE SEIZURE FIT

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The inhibition of active avoidance, which was induced by maximal electroshock seizures, have been successfully blocked by derivative of peptideamidobenzophenones (PABPh) and diazepam. Maximally developed protective effect of derivative of PABPh was characterized by the net increasing of the number of successfully avoided electric irritations by 59.4% when compared with the similar index in the group treated with diazepam. At the same time it remained to be less by 39.3% when compared with the corresponded index measured in intact rats. ED₅₀ of diazepam, which protected active avoidance in 50% of intact rats was 3.12 times less in comparison with the similar dosage, which was determined for derivative of PABPh. Combined usage of drugs revealed additive character of action.

Key words: derivative of peptideamidobenzophenones, diazepam, maximal electroshock seizures, active avoidance, isobolographic method.

Одним із характерних ефектів бензодіазепінів є вплив на поведінку тварин у тестах активного та пасивного уникнення [1; 2], зокрема, це можливість зменшення компонента тривожності на етапі виникнення умовного рефлексу, завдяки чому спостерігається покращання його формування [8; 9]. З другого боку, післясудомний поведінковий синдром у тварин, які перенесли генералізований судомний напад, характеризується виразною поведінковою депресією, що пригнічує поведінку активного уникнення [2]. Протисудомні лікарські засоби (транквілізатори) сприяють поглибленню проявів депресії [3; 5], тому є важливим долідження структури післянападової поведінки тварин за умов застосування нових протисудомних препаратів.

Метою даного дослідження було визначення порівняльної ефективності нової біологічно активної речовини (БАР) — похідного пептидамідобензофенону (ПАБФ) та класичного транквілізатора бенздіазепінового ряду — діазепаму на моделі активного уникнення електричних

підразнень у післясудомному періоді, а також визначення характеру взаємодії цих речовин за допомогою ізоболографічного методу.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено за умов гострого експерименту на щурах лінії Вістар масою 180–270 г розведення віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), які знаходилися за звичайних умов утримання та годування з вільним доступом до води та їжі. Роботу з лабораторними тваринами проводили відповідно до нормативних і біоетичних вимог щодо проведення лабораторних та інших досліджень із використанням експериментальних тварин різних видів. Результати досліджень були схвалені комісією ОНМедУ з питань біоетичного проведення експериментальних досліджень.

Максимальні електрошокові судоми (МЕС) спричинювали шляхом транскорнеального впливу імпульсами електричного струму тривалістю 0,6 мс, частотою 60 Гц і силою 150 мА протягом

0,2 с [10]. Перед відтворенням судомної реакції шурам у кон'юнктивальний мішок інсталивали фізіологічний розчин натрію хлориду, який містить 1 % розчину лідокаїну гідрохлориду. Оцінку вираженості судомних проявів проводили за загальноприйнятими показниками та визначали кількість щурів із тонічною екстензією задніх кінцівок [1].

Моделювання активного уникнення щурів проводили відповідно до методики [7]. Відпрацювання активного уникнення у щурів проводили за період до моделювання МЕС. Кожного щура розміщували в клітці з «електродною підлогою», в якій на висоті 5–7 см знаходилася площадка, де тварина уникала подразнень. Щурів тренували уникненню 3 рази на добу. Для подразнення застосовували струм напругою 80 В і частотою імпульсів 5 Гц, якому передував стандартний звуковий сигнал частотою 1000 Гц та силою 50 дБ. Тренування щурів проводили щодобово протягом 2 тиж. Тих тварин, які демонстрували здатність до уникнення в кожному з трьох останніх тренувань, використовували для подальшого спостереження. Дослідження активного уникнення після МЕС здійснювали через 10–15 хв з моменту відтворення судом, коли у тварин відновлювалися поведінкові реакції. За цих умов здійснювали 10 послідовних подразнень кожному щурові з підрахуванням загальної кількості уникнень.

При визначенні середньооефективних доз (ED_{50}) похідне ПАБФ (2-N-карбобензилгліцил-гліцил-амідо-5-бромбензофенон) вводили внутрішньочеревинно дозами від 0,05 до 5,0 мг/кг, діазепам («Гедеон Ріхтер», Угорщина) — дозами від 0,01 до 2,5 мг/кг. Сполуки застосовували за 30 хв до відтворення МЕС. Щурам групи контролю за тих же умов застосовували розчин «Твін-80» у відповідному об'ємі.

З метою оцінки характеру взаємодії досліджуваних речовин застосовували ізоболографічний метод, для чого в окремих серіях спостережень визначали кількість тварин, які не демонстрували окремих (найбільш інформативних) показників рухової активності за умов впливу сполук дозами, що становили 20, 40, 60 та 80 % від їх середньооефективних [6].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням метода one-way ANOVA та критерію Newman — Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що контрольні щури уникали в середньому 8,4 звукових умовних стимулів з 10, які було нанесено (табл. 1). Водночас через 30 хв з моменту відтворення МЕС кількість подразнень, яких щури уникали, зменшувалася в 6,46 рази ($P < 0,05$).

Кількість подразнень, яких щури уникали після проведення МЕС на фоні використання похід-

ного ПАБФ дозою 0,05 мг/кг, була вірогідно в 2,0 рази більшою від такої, що реєструвалася у нелікованих тварин із МЕС (див. табл. 1). Застосування зростаючих доз даної БАР супроводжувалося дозозалежним характером збільшення досліджуваного показника, який за умов застосування найвищої з доз (5,0 мг/кг) вірогідно в 3,92 рази перевищував такий у нелікованих щурів із МЕС. Причому кількість подразнень, яких експериментальні тварини уникали, залишалася на 39,3 % меншою від такої в групі контрольних щурів ($P < 0,05$).

Відтворення судомного нападу на фоні попереднього застосування діазепаму дозою 0,1 мг/кг супроводжувалося вірогідним збільшенням кількості подразнень, яких щури уникали, в 1,69 разу порівняно з відповідним показником у щурів без застосування діазепаму (див. табл. 1). Найвищим досліджуваний показник був у щурів за умов застосування діазепаму дозою 0,75 мг/кг, коли він перевищував відповідний показник у групі нелікованих тварин із МЕС у 2,46 разу ($P < 0,05$). Проте за цих умов кількість подразнень, яких уникали дослідні тварини, залишалася вірогідно меншою (у 2,63 разу) порівняно з групою контролю.

Порівняння величин досліджуваного показника, які були найкращими відповідно в групах із

Таблиця 1
Вплив похідного пептидамідобензофенону та діазепаму на показники активного уникнення у щурів, які перенесли максимальні електрошокові судоми, $M \pm m$

Досліджуваний препарат	Доза, мг/кг	n	Кількість подразнень, на які спостерігалось активне уникнення щурів
Контроль (фізрозчин натрію хлориду)	—	12	8,4±0,4
Щури, які перенесли МЕС	—	12	1,3±0,2
Діазепам	0,01	12	1,4±0,2
	0,05	11	1,8±0,3
	0,1	10	2,2±0,3*
	0,2	11	2,4±0,3*
	0,5	12	2,7±0,3*
	0,75	11	3,2±0,3*
	1,0	10	3,0±0,4*
Похідне ПАБФ	0,05	10	2,6±0,2*
	0,15	9	3,1±0,4*
	0,5	12	3,2±0,3*
	1,5	12	3,8±0,3*
	2,5	14	4,1±0,3*
	5,0	14	5,1±0,3*

Примітка. У всіх експериментальних групах досліджуваний показник вірогідно менший від такого в групі контролю ($P < 0,05$); * — $P < 0,05$ порівняно з показником групи щурів, яким здійснювали МЕС без застосування препаратів.

застосуванням похідного ПАБФ (5,0 мг/кг) і діазепаму (0,75 мг/кг) показало, що у першій речовині він є більшим на 59,4 % ($P < 0,05$).

Завданням наступної частини досліджень було вивчення характеру взаємодії досліджуваних сполук при їх сумісному застосуванні відповідно до ізоболографічного методу дослідження. Для цього на першому етапі було визначено середньо-ефективні дози похідного ПАБФ і діазепаму, які були здатні запобігати активному уникненню у 50,0 % щурів. Причому як ефект запобігання використовували відсутність уникнення на 3 послідовні електричні подразнення.

Визначення середньо-ефективної дози похідного ПАБФ показало, що якщо в найменшій із досліджуваних доз препарату (0,01 мг/кг) здатність пригнічувати активне уникнення 3 послідовних подразнень електричним струмом демонструвало 2 контрольних щури з 12 (16,7 %), то за умов застосування вдесятеро вищої дози БАР подібна здатність визначалась у 4 із 10 тварин (40,0 %). У найвищій із застосованих доз (1,0 мг/кг) 70,0 % щурів втрачали здатність уникати електричних подразнень. Середньо-ефективна доза (ED_{50}) похідного ПАБФ за цих умов становила 0,53 мг/кг.

За умови застосування діазепаму дозою 0,01 мг/кг здатність уникати акустичних подразнень була відсутня у 3 із 11 експериментальних тварин (27,3 %). Уп'ятеро вища доза препарату супроводжувалася пригніченням реакції уникнення у половини дослідних тварин, а при застосуванні найвищої з досліджуваних доз діазепаму (2,5 мг/кг) — у 92,8 % щурів (13 із 14). Середньо-ефективна доза діазепаму, яка запобігала активному уникненню у контрольних щурів, становила 0,17 мг/кг і була меншою від такої, що була визначена для похідного ПАБФ у 3,12 разу.

Сумісне застосування ПАБФ і діазепаму дозами, які становили 20 % від їх середньо-ефективних значень, супроводжувалося запобіганням активному уникненню у 16,7 % експериментальних тварин (2 із 12). На фоні застосування сполук дозами, що становили 60 % від середньо-ефективних значень, відсутність активного уникнення спостерігалася у 70 % щурів (7 із 10), а при комбінованому використанні найвищих із досліджуваних доз (80 % від їх ED_{50}) жоден щур не демонстрував уникання.

Побудова ізоболографічної кривої засвідчила сумарний характер ефектів похідного ПАБФ і діазепаму щодо здатності запобігати реакції активного уникнення щурів (рис. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать про порушення процесів зберігання та відтворення пам'яті експериментальних тварин під впливом МЕС. Цей ефект МЕС попереджається застосуванням похідного ПАБФ і діазепаму. Причому на фоні максимально вираженого протективного ефекту діазепаму кількість подраз-

нень із 10, яких щури уникають, залишалася в 2,6 разу більш низькою від такої в групі контрольних щурів. Тим же часом, аналогічний показник у щурів, яким вводилося похідне ПАБФ, був меншим на 39,3 % і перевищував на 59,4 % такий у групі щурів із застосуванням діазепаму.

Таким чином, досліджувані речовини дозозалежно відновлювали реакцію активного уникнення умовних акустичних максимально електрошокових судом у післянападному періоді. Причому рівень відновлення активного уникнення був вищим у групі щурів із застосуванням нової БАР.

Слід зазначити, що транквілізатори покращують формування навички активного уникнення за умов відповідної зоосоціально зумовленої тривоги [8; 9]. Тим же часом, коли йдеться про відтворення сформованої навички уникнення у щурів, застосування препаратів може її гальмувати [3; 5]. Саме такий результат спостерігали в нашому дослідженні. Однак середньо-ефективна доза похідного ПАБФ, яка запобігала активному уникненню у 50 % інтактних щурів, була в 3,12 разу більшою від такої, яка була визначена для діазепаму. Це може бути свідченням того, що похідне ПАБФ меншою мірою спричинює ускладнення відтворення рефлексорних реакцій тварин у відповідь на аверсивне подразнення порівняно з діазепамом.

Поєднане застосування цих сполук, за результатами застосування ізоболографічного методу, викликало сумарний ефект усунення спричиненого генералізованими судомою гальмування активного уникнення електричних подразнень у щурів. Подібна дія може пояснюватися спільними механізмами реалізації ефектів похідного ПАБФ і діазепаму [4].

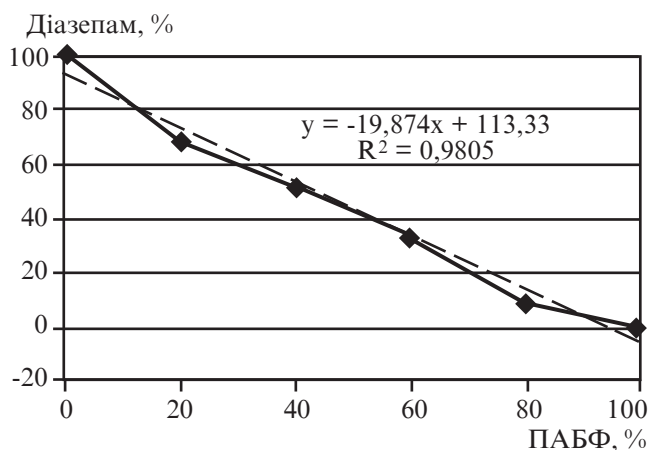


Рис. 1. Ізоболограма результатів сумісного застосування похідного ПАБФ і діазепаму щодо запобігання активному уникненню щурів у тесті з «електричною підлогою»: за віссю абсцис — доза діазепаму (у відсотках від ED_{50}); за віссю ординат — те ж для похідного ПАБФ. Наведено рівняння регресії для ізоболографічної кривої

Висновки

1. Максимальний електрошок пригнічує активне уникнення умовних подразників у щурів, яке спостерігається у відповідь на електричне подразнення за допомогою «електричної підлоги».

2. Похідне ПАБФ і діазепам дозозалежним чином частково відновлюють здатність щурів до активного уникнення в післянападному періоді та, навпаки, гальмують у щурів групи контролю.

3. Сумісне застосування похідного ПАБФ і діазепаму характеризується суматійним ефектом усунення спричиненого генералізованими судомами гальмування активного уникнення електричних подразнень у щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андронати С. А. Механизм действия анксиолитических противосудорожных и снотворных средств / С. А. Андронати, А. С. Яворский, В. М. Чепелев. – К. : Наукова думка, 1988. – 256 с.
2. Воронина Т. А. Экспериментальное изучение препаратов с транквилизирующим (анксиолитическим) действием : метод. рекомендации / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Вестник Фармакологического комитета МЗ РФ. – 1998. – № 2. – С. 19–25.
3. Молодавкин Г. М. Многоканальная установка для поиска транквилизаторов и изучения механизма их действия по методу конфликтная ситуация / Г. М. Молода-

кин, Т. А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – Т. 58, № 2. – С. 54–56.

4. Погоріла І. В. Особливості поведінкових реакцій кіндлінгових тварин в умовах застосування нового похідного пептидамідобензофенону і діазепаму / І. В. Погоріла, Л. С. Годлевський, В. В. Годован // Світ медицини та біології. – 2010. – № 4. – С. 148–152.

5. Bidirectional effects of benzodiazepine binding site ligands on active avoidance acquisition and retention: differential antagonism by flumazenil and beta-CCt / M. M. Savic, D. I. Obradovic, N. D. Ugresic [et al.] // Psychopharmacol. (Berl.). – 2005. – Vol. 180, N 3. – P. 455–465.

6. De Jongh S. E. Isoboles / S. E. de Jongh // Quantitative Methods in Pharmacology. – N. Y. : Interscience Publishers, Inc., 1961. – P. 318–327.

7. Conditioned avoidance response in psychotropic drugs / ed. S. Gourattini, V. Ghetti. – Amsterdam : Elsevier, 1982. – 396 p.

8. Nagatani T. Antagonism by propyl-β-carboline-3-carboxylate of passive avoidance impairment induced by diazepam / T. Nagatani, T. Yamamoto // Eur. J. Pharmacol. – 1991. – Vol. 198, N 1. – P. 109–112.

9. The effects of flumazenil on two way active avoidance and locomotor activity in diazepam-treated rats / T. Celik, G. Deniz, I. T. Uzbay [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 1999. – Vol. 9, N 1/2. – P. 45–50.

10. The maximal electroshock seizures (MES) model in the preclinical assesment of potential new antiepileptic drugs / M. M. Castel-Branco, G. L. Alves, I. V. Figueiredo [et al.] // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 31, N 2. – P. 101–106.

УДК 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

Н. Р. Баязитов, канд. мед. наук, доц.,
Л. С. Годлевський, д-р мед. наук, проф.,
А. В. Ляшенко

ДИСТОРСИЯ И ХРОМАТИЧЕСКАЯ АБЕРРАЦИЯ КАК ФАКТОРЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

М. Р. Баязитов, Л. С. Годлевський, А. В. Ляшенко

ДИСТОРСИЯ ТА ХРОМАТИЧНА АБЕРАЦІЯ ЯК ФАКТОРИ ДІАГНОСТИЧНОЇ ІНФОРМАТИВНОСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Встановлено, що максимальний ризик дисторсії зображення має при застосуванні 2,0 мм лапароскопів (-13,7 %), тимчасом як мінімальна центральна дисторсія спостерігається при застосуванні 10,0 мм лапароскопа (-3,26 %), а мінімальна периферична — при використанні 5,0 мм лапароскопа (-7,28 %). За експертною оцінкою, при мінілапароскопічній діагностиці дисторсія має значення в 20,8 і в 27,8 % відповідно хибнопозитивних і хибнонегативних діагнозів і в 20,0 та 16,7 % відповідно при вказаних типах діагнозів за умов традиційної лапароскопічної діагностики. Найбільше значення даного фактора (50,0 %) відзначалося при хибнопозитивній традиційній лапароскопічній діагностиці гострого холециститу, тимчасом як дисторсія не мала значення для некоректної діагностики відсутності патології, за винятком двох хибнопозитивних діагнозів, які було встановлено при традиційній лапароскопії органів черевної порожнини (16,7 %).

Ключові слова: інформативність медичного зображення, лапароскопічне зображення, мінілапароскопічне зображення, дисторсія, хроматична аберація, хибнопозитивний і хибнонегативний діагнози.

DISTORSION AND CHROMATIC ABERRATION AS FACTORS OF DIAGNOSTIC INFORMATIVITY OF LAPAROSCOPIC IMAGES*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

It was established that maximal risk of images distortion is observed under condition of 2.0 mm laparoscopes usage (-13.7%), while minimal central distortion is observed in case of 10.0 mm laparoscope exploration (-3.26%), and minimal peripheral distortion in case of 5.0 mm laparoscope usage (-7.28%). In accordance to expert estimation distortion underlay 20.8% and 27.8% false-positive and false-negative minilaparoscopic diagnoses. In case of traditional laparoscopic diagnostics these figures were less prominent — 20.0% and 16.7% correspondently. Greatest impact of distortion (50.0%) was noted in case of false-positive traditional laparoscopic cholecystitis diagnostics. Distortion does not cause any influence upon incorrect diagnostics of the absence of pathology. The only exclusion were two cases of false-positive diagnoses which have been made in the course of traditional abdominal laparoscopy (16.7%).

Key words: informativity of medical image, laparoscopic image, minilaparoscopic image, distortion, chromatic aberration, false-positive and false-negative diagnoses.

Дисторсия (от лат. *distorsio* — искривление) — погрешность изображения в оптических системах, при которой нарушается геометрическое подобие между объектом и его изображением. В основе развития данной аберрации лежит различное линейное увеличение разных частей изображения [1]. Оценка способности оптической лапароскопической системы обеспечивать минимальные искажения линейных характеристик отдельных участков операционного поля является важной с точки зрения выполнения стандартных требований к оптическим системам, а также информативности изображений [1; 4; 6].

Целью настоящей работы была сравнительная количественная оценка выраженности дисторсии при применении оптических лапароскопических систем различного диаметра (2,0; 5,0 и 10,0 мм). Дополнительной задачей было проведение сравнительной оценки выраженности хроматической аберрации, сопутствующей работе оптических систем, которые обеспечивают формирование дисторсии [5], а также проведение экспертной оценки информационных характеристик изображений, полученных при применении мини- и традиционных лапароскопических систем в соответствующих случаях ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов заболеваний органов брюшной полости.

Материалы и методы исследования

Оценка выраженности дисторсии и хроматической аберрации. Для оценки цифрового изображения применяли количественный метод (программа "Imatest") и компьютер, оснащенный платой захвата фирмы "AVerMedia" — AVerTV Studio 507 Ua. Захват проводили в лучшем качестве с разрешением 720×480. Для выведения изображения применяли монитор HP L1950g.

Слева изображена положительная, или «подушкообразная», дисторсия, а справа — отрицательная, или «бочковидная», дисторсия. Дисторсия не нарушает резкости изображения. Искажения, как правило, наиболее проявляются при использовании широкого угла обзора. Наличие подобного рода искажений может давать

неверные представления хирургу о направлении/расположении желчевыводящих путей, сосудов, направлении рассечения тканей, границах патологического очага и т. п.

Для математической оценки дисторсии цифрового изображения на периферии и в центре использовали программу "Imatest". При этом «периферическая» часть изображения определялась как таковая в 30° по отношению к перпендикуляру, проведенному в центр изображения.

Для измерения искажений мы использовали сетку, состоящую из квадратов. После визуализации сетки лапароскопом полученное изображение обрабатывали в подпрограмме "Imatest" — "Distortion".

При «бочковидной» форме SMIA TV Distortion < 0, при «подушкообразной» дисторсии Distortion SMIA TV Distortion > 0.

Дисторсию изображения оценивали следующим образом:

$$\text{SMIA TV Distortion} = 100 (A - B) : B,$$

где $A = (A_1 + A_2) : 2$.

Измеряемые параметры изображения представлены на рис. 1.

Для одной и той же системы дисторсия зависит от расстояния до объекта и, соответственно, от увеличения. Для оценки дисторсии лапароскопов применяется расстояние 40 мм от объекта [2]. Следует отметить, что дисторсия зависит также и от длины волны, что дает побочный эффект, сходный с хроматизмом увеличения, и может рас-

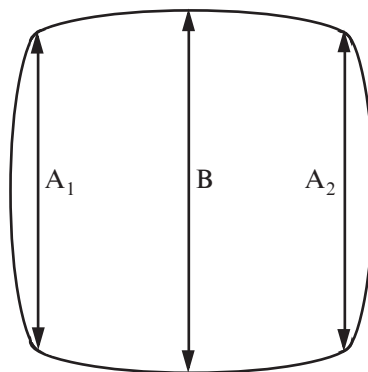


Рис. 1. Основные измерения, используемые для оценки выраженности дисторсии

смагиваться в качестве хроматической аберрации.

Для расчета хроматической аберрации в программе "Imatest" использовали подпрограмму "SRF". Для оценки выраженности хроматической аберрации применяли шкалу, представленную в табл. 1.

Оценка результатов лапароскопической диагностики. Диагностическую лапароскопию проводили с применением традиционных лапароскопов (10,0 и 5,0 мм), а также минилапароскопа (2,0 мм) по ургентным показаниям соответственно у 76 и 49 пациентов.

Результативность минилапароскопической диагностики оценивали в соответствии со следующими критериями:

1. Положительный результат диагностической минилапароскопии также определяли в тех случаях, когда наблюдали картину перитонита и/или внутрибрюшного кровотечения без локализации источника их развития (истинно положительный результат).

2. Отрицательный результат диагностической минилапароскопии/лапароскопии устанавливали в том случае, когда имело место несовпадение заключения с клиническим диагнозом, установленным при оперативном вмешательстве, а также с результатами гистологического исследования. Случаи наличия иной патологии рассматривали в качестве ложноположительного результата.

3. Обнаружение при оперативном вмешательстве заболевания, которое было отвергнуто во время лапароскопической диагностики, рассматривали в качестве ложноотрицательного результата исследования.

4. Истинно отрицательный результат — отсутствие заболевания как на этапе диагностики, так и во время операции.

Экспертная оценка информативности лапароскопических изображений проводилась путем демонстрации файлов записи лапароскопической диагностики, проведенной в тех случаях, когда речь шла о постановке ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов. При этом эксперты, исходя из собственного опыта, выделяли ключевую часть видеоряда, когда была допущена соответствующая неточность, и на основании покадрового просмотра отвечали на вопрос о том, позволяет ли дисторсия и сопутствующая ей хроматическая аберрация поставить корректный диагноз. Положительный ответ эксперты давали в случае, когда выраженность дисторсии в информативных участках изображения была существенной и ее исправление обеспечивало постановку корректного диагноза.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением критериев сравнения двух пропорций, а также ANOVA Newman — Keuls теста.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Оценка выраженности дисторсии. Дисторсия изображения, полученного с помощью 2,0 мм лапароскопа под углом 30° от центра объекта, является отрицательной (-13,7 %), так как дисторсия имеет «бочкообразную» форму (рис. 2). При этом дисторсия изображения 2 мм лапароскопа в центре объекта составила -5,54 %.

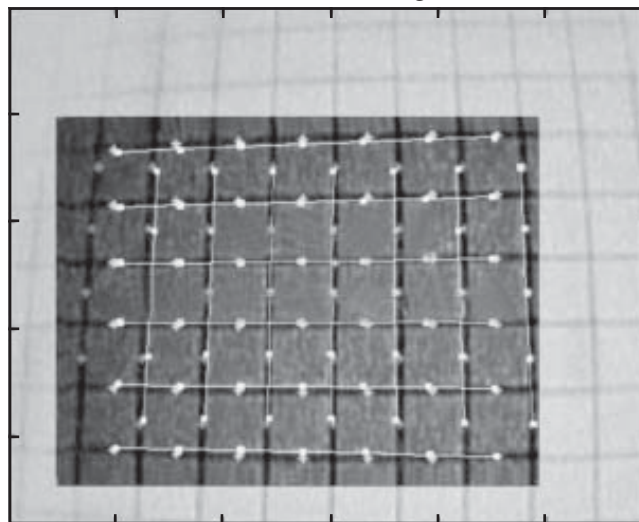
Сравнительная выраженность дисторсии при оценке изображений, получаемых при применении оптических систем лапароскопов разного диаметра, представлена в табл. 2. Во всех случаях речь шла о наличии отрицательной «бочкообразной» дисторсии, которая была максимально

Таблица 1

Шкала выраженности хроматической аберрации

CA (area) — хроматическая аберрация (в долях от размера пикселя)	Характеристика хроматической аберрации
0–0,5	Незаметная
0,5–1,0	Незначительная, можно увидеть только при большом увеличении
1,0–1,5	Средняя степень выраженности
Больше 1,5	Большая, хорошо заметная

Distortion with decentering: 3rd order



SMIA TV Distortion = -5.54% Barrel
 Decenter $r = 0.123; -166^\circ$
 $k_1 = 0.122$ ($r_u = r_d + k_1 r_d^3$)
 (r in ctr-corner units.)
 $h_1, h_2 = 0.0364, 0.286$
 PW Pro Coeff. = 0.05793
 PW Pro Scale = 0.956
 Line calc: 3rd order

Рис. 2. Расчет дисторсии периферии тестового изображения, полученного с помощью 2,0 мм лапароскопа

Таблица 2

Выраженность дисторсии изображения
при использовании лапароскопов
различного диаметра

Вид дисторсии	Диаметр лапароскопа, мм		
	2,0	5,0	10,0
Дисторсия по центру изображения, %	-5,54	-4,19	-3,26
Дисторсия на периферии изображения, %	-13,7	-7,28	-9,85

выражена на периферии изображения, полученного с помощью 2,0 мм лапароскопа, и превосходила соответствующие показатели изображений, получаемых с помощью 5,0 и 10,0 мм лапароскопов на 6,42 и 3,85 %. Дисторсия в центре изображения, получаемого с помощью 2,0 мм лапароскопа, была большей в сравнении с показателями, которые отмечались при применении 5,0 и 10,0 мм лапароскопов соответственно на 1,35 и 2,28 % (см. табл. 2).

II. Оценка выраженности хроматической aberrации. Расчет хроматической aberrации для 2,0 мм лапароскопа в центре изображения приведен на рис. 3.

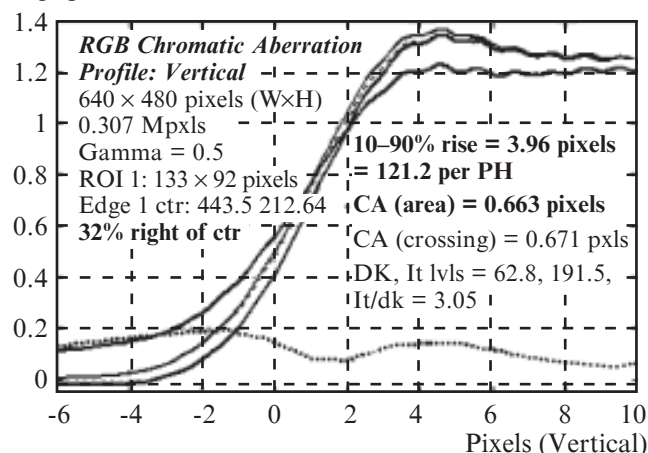
На графике хорошо видна хроматическая aberrация на границе перехода черное — белое. Информативным является параметр CA (area), который в данном случае составляет 0,663 пикселя, что соответствует ее незначительной выраженности, имеющей возможное значение только при больших увеличениях рассматриваемого объекта. При этом расчет величины хроматической aberrации на периферии изображения составил 0,811 пикселя, что также соответствует ее незначительной выраженности, имеющей значение при большом увеличении.

Расчет CA (area) для центральной части изображения, получаемого с помощью 5,0 мм лапароскопа, показал величину 0,384 пикселя, а для центра изображения, полученного с помощью 10,0 мм лапароскопа, — 0,36 пикселя, что соответствует их характеристике как «практически незаметных» (см. табл. 1).

III. Результаты клинических исследований. Проведенный анализ результатов диагностической лапароскопии показал, что в условиях применения минилапароскопического оборудования ложноположительными были 6,6 % результатов исследования, в то время как применение традиционной лапароскопии сопровождалось ложноположительными результатами в 10,2 % случаев ($P > 0,05$) (табл. 3).

IV. Экспертная оценка информативности лапароскопических изображений. Оценка дисторсии как фактора, обуславливающего некорректную лапароскопическую диагностику, показала его

Edge profile



Noise (dk, It, mean; linear %) = 0.906, 7.23, 4.07
S/N (dk, It, lin.) = 5.4, 7.41

Рис. 3. График-расчет выраженности хроматической aberrации в центре изображения, полученного с помощью оптической системы 2,0 мм лапароскопа

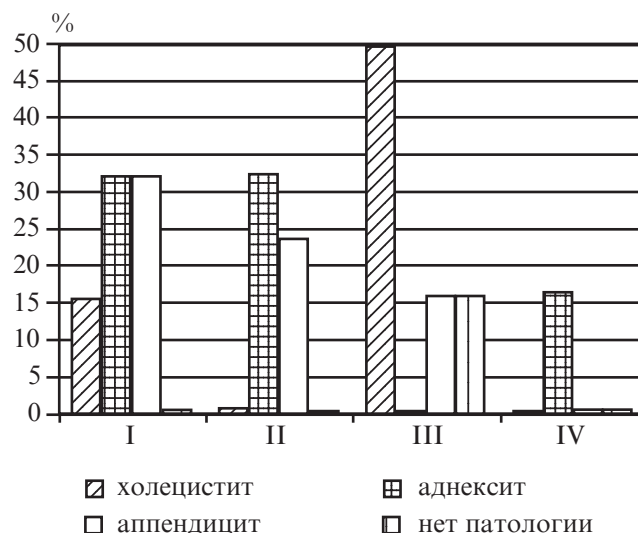


Рис. 4. Дисторсия лапароскопического изображения при диагностике отдельных заболеваний: по оси абсцисс: I — ложноположительные, II — ложноотрицательные диагнозы при минилапароскопической диагностике, III — ложноположительные, IV — ложноотрицательные диагнозы при лапароскопической традиционной диагностике; по оси ординат: относительное число соответствующих диагнозов в группе, в которой общее число наблюдений принято за 100 %; # — $P < 0,05$ в сравнении с показателем в группе пациентов с соответствующим ложноотрицательным диагнозом (критерий сравнения двух пропорций)

значение в 16,7–33,3 % случаев ложноположительных диагнозов холецистита, аднексита и аппендицита (рис. 4). Сходные величины были отмечены и в отношении ложноотрицательных минилапароскопических диагнозов аднексита и аппендицита (33,35 и 25,0 % соответственно). В то же время, роль дисторсии в некорректной ложноположительной традиционной лапароскопической диагностике острого холецистита была

Таблица 3

**Результаты лапароскопической
и минилапароскопической диагностики, абс. (%)**

Результат исследования	Диагностика	
	Лапароскопическая	Мини-лапароскопическая
Истинно положительный	39 (79,6)	64 (84,2)
Ложноположительный	5 (10,2)	5 (6,6)
Истинно отрицательный	4 (8,2)	4 (5,3)
Ложноотрицательный	1 (2,0)	3 (3,9)
Всего	49 (100,0)	76 (100,0)

отмечена в половине всех случаев, а также в 16,7 % случаев ложноположительной диагностики аппендицита и отсутствия патологии (см. рис. 4). Возможное значение дисторсии в ложноотрицательной лапароскопической диагностике острого аднексита было отмечено в 16,7 % наблюдений (см. рис. 4).

В целом причинное значение дисторсии как фактора ложноположительной диагностики отмечено в 20,8 % подобных диагнозов, поставленных с помощью минилапароскопического исследования, и в 20,0 % — с применением традиционного лапароскопического оборудования (рис. 5). В то же время, дисторсия имела значение в 27,8 % ложноотрицательных диагнозов при минилапароскопической и в 16,7 % при лапароскопической диагностике (см. рис. 5).

Таким образом, полученные результаты показывают, что во всех случаях применения оптических лапароскопических систем выявляются эле-

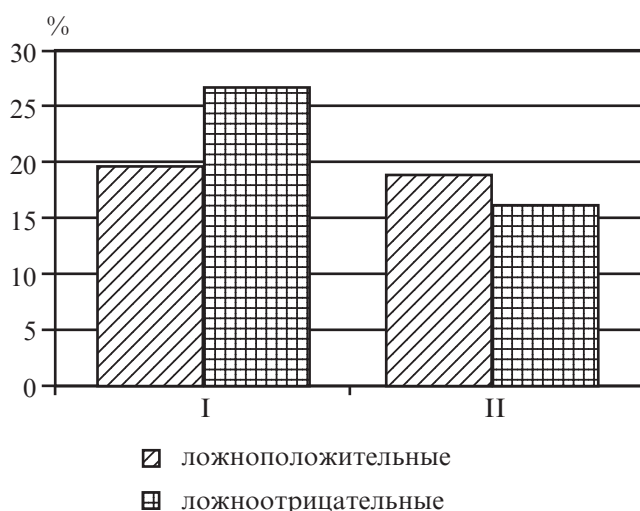


Рис. 5. Дисторсия лапароскопического изображения при некорректной диагностике: I — контраст при минилапароскопической, II — при традиционной лапароскопической диагностике; # — $P < 0,05$ в сравнении с показателем в этой же группе пациентов с соответствующим ложноположительным диагнозом (критерий сравнения двух пропорций)

менты искажения изображений в виде дисторсий, а также элементов хроматической аберрации. При этом наиболее выраженными соответствующие аберрации были в случае анализа изображений, полученных с помощью 2,0 мм лапароскопов. Повидимому, неоднородность линейного увеличения оптической апертуры данных лапароскопов также обуславливала появление хроматической аберрации, в частности такой ее разновидности, как хроматизма увеличения. Соответственно, меньшая степень отрицательной дисторсии оптических систем большего диаметра в существенно меньшей степени приводила к возникновению хроматической аберрации.

Следует подчеркнуть, что допустимая, согласно существующим требованиям, дисторсия лапароскопических систем не должна превышать 11 % [2–4]. Поэтому выявленная в настоящем исследовании дисторсия периферической части изображения, получаемого с помощью 2,0 мм лапароскопа, составлявшая 13,7 %, может быть расценена как недопустимая. Также весьма значительной дисторсия была в периферических отделах изображений, получаемых с помощью лапароскопов большего диаметра, хотя и не превышала предел в 11 %.

Представленные результаты показали, что значение дисторсии как фактора, обеспечивающего некорректную диагностику при лапароскопическом исследовании, относительно невелико и может быть оценено величиной 20,8–27,8 % соответственно для ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов при минилапароскопической диагностике, 20,0 и 16,7 % соответственно при традиционной лапароскопической диагностике. Наибольшее значение данного фактора (50,0 %) отмечено при ложноположительной традиционной лапароскопической диагностике острого холецистита, в то время как данный фактор не имел значения для некорректной диагностики отсутствия патологии, за исключением двух ложноположительных диагнозов при традиционной лапароскопии органов брюшной полости (16,7 %).

Рассматривая практическое значение установленных особенностей оптических систем лапароскопов различного диаметра, следует подчеркнуть, что выявленные особенности получаемых изображений требуют выработки определенного навыка хирурга-лапароскописта, особенно в случае выполнения миниинвазивных вмешательств с применением лапароскопов минимально возможного диаметра, когда в случае необходимости требуется получение одного и того же изображения под разными углами.

Выводы

1. Для лапароскопических оптических систем характерно формирование отрицательной «бочкообразной» дисторсии, выраженность которой является большей на периферии получаемого изображения.

2. Максимальный риск дисторсии изображения отмечается при применении 2,0 мм лапароскопов (-13,7 %), в то время как минимальная центральная дисторсия отмечается при применении 10,0 мм лапароскопа (-3,26 %), а минимальная периферическая — при применении 5,0 мм лапароскопа (-7,28 %).

3. Риск развития хроматической аберрации достигает показателей 0,5–1,0 — незначительной величины, имеющей значение при большом увеличении при получении изображений с помощью 2,0 мм лапароскопа — как в центре, так и на периферии. Хроматическая аберрация, наблюдаемая в условиях получения изображений с помощью 5,0 и 10,0 мм лапароскопов, незаметна.

4. Дисторсия при минилапароскопической диагностике составляет 20,8 и 27,8 % соответственно для ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов и 20,0 и 16,7 % соответственно при традиционной лапароскопической диагностике. Наибольшее значение (50,0 %) отмечено при ложноположительной традиционной лапароскопической диагностике острого холецистита, в то время как данный фактор не имел значения для некорректной диагностики отсутствия

патологии, за исключением двух ложноположительных диагнозов при традиционной лапароскопии органов брюшной полости (16,7 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильям-Вильмонт М. Н. Расчет унифицированных оптических систем эндоскопов / М. Н. Вильям-Вильмонт // Тр. ин-та ВНИИМИО. — 1963. — Вып. 2. — С. 22–39.
2. ГОСТ 23496-89 Эндоскопы медицинские. Общие техн. требования и методы испытаний. — Введ. 01.01.91. — М. : Изд-во Стандартов, 1991.
3. Русинов М. М. Композиция оптических систем / М. М. Русинов. — Л. : Машиностроение Лен. отд., 1989. — С. 255.
4. Финеев Н. Е. Определение параметров качества изображения эндоскопов / Н. Е. Финеев, Б. В. Гребенников, В. С. Маркин // Новости медицинского приборостроения. ВНИИМП. — 1972. — Вып. 3. — С. 135–140.
5. Хацевич Т. Н. Компьютерное моделирование телескопических систем в тонких компонентах / Т. Н. Хацевич // Современ. проблемы геодезии и оптики : 51-я науч.-техн. конф., 16–19 апр. 2001 : тез. докл. — Новосибирск : СГГА, 2001. — С. 165.
6. Martínez A. M. Thirty-degree optical system for laparoscopic training / A. M. Martínez, R. O. Flores, J. L. O. Simon // Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies. — 2009. — Vol. 18, N 4. — P. 239–241.

УДК 616.61-006.6-085.032:611.42

Ю. В. Думанский, чл.-корр. НАМН Украины, д-р мед. наук, проф.,
А. А. Анищенко

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ПОЧКИ

Донецкий областной противоопухолевый центр, Донецк, Украина

УДК 616.61-006.6-085.032:611.42

Ю. В. Думанський, А. О. Аніщенко
БЕЗПОСЕРЕДНІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ
ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ УРОТЕЛІАЛЬНОГО РАКУ НИРКИ

Донецький обласний протипухлинний центр, Донецьк, Україна

З метою підвищення ефективності лікування хворих на уротеліальний рак нирки розроблено та впроваджено в практику метод проведення ендолімфатичної хіміотерапії. Представлено безпосередні та віддалені результати паліативної хіміотерапії 115 хворих. Розроблений метод дозволив в основній групі при різкому зниженні системних токсичних ефектів отримати однорічну виживаність у $(86,8 \pm 7,3) \%$ хворих, дворічну — у $(79,2 \pm 10,7) \%$, трирічну — у $(71,4 \pm 12,8) \%$, чотирирічну — у $(67,3 \pm 12,2) \%$, п'ятирічну — у $(60,7 \pm 13,1) \%$.

Ключові слова: уротеліальний рак нирки, ендолімфатична хіміотерапія.

UDC 616.61-006.6-085.032:611.42

Yu. V. Dumansky, A. A. Anishchenko
IMMEDIATE AND LATE RESULTS OF ENDOLYMPHATIC THERAPY
OF UROTHELIAL CANCER OF THE KIDNEY

The Donetsk Regional Anticancer Center, Donetsk, Ukraine

In order to increase efficiency of treatment of the patients suffering from renal cancer, method of endolymphatic chemotherapy is developed and introduced in practice. The direct and remote results of palliative chemotherapy in 115 patients are presented. The developed method has allowed in the basic group with sharp decrease in system toxic effects to reach one-year survival rate in $(86.8 \pm 7.3)\%$ of patients, two-year — in $(79.2 \pm 10.7)\%$, three-year — in $(71.4 \pm 12.8)\%$, four-year — in $(67.3 \pm 12.2)\%$, five-year — in $(60.7 \pm 13.1)\%$.

Key words: urothelial renal cancer, endolymphatic chemotherapy.

Уротелиальные опухоли почки считаются прогностически неблагоприятными, и лишь внедрение современных схем химиоиммунотерапии с учетом индивидуальных особенностей рецепторного статуса опухоли, а также внедрение в клиническую практику таргетных препаратов позволило несколько улучшить результаты лечения больных [1; 2; 5; 6]. Однако выживаемость и качество жизни в этой группе по-прежнему остаются одними из самых низких, что и определяет необходимость дальнейшей оптимизации методов лечения [3–5]. Невзирая на то, что рак почки относится к «легко диагностируемым» локализациям опухолей, количество больных с метастатическими формами заболевания из года в год продолжает увеличиваться [8–10]. К особой категории пациентов относятся лица, получившие различные варианты лечения, как правило, в состав которых входила химиотерапия [1; 2; 7]. В этом случае, как известно, активируются каскадные механизмы множественной лекарственной устойчивости, соответственно результаты лечения данной категории пациентов значительно хуже, чем у лиц с первично метастатическими формами заболевания.

Актуальность поиска новых методик в комплексном и комбинированном лечении уротелиальных опухолей почки, и в особенности при метастатических формах заболевания, обусловлена неутешительными результатами лечения данной категории больных даже в рамках крупнейших международных межцентровых исследований и неуклонно возрастающими цифрами заболеваемости [8–10]. В доступной нам литературе и интернет-изданиях отсутствуют какие-либо сведения о применении эндолимфатической полихимиотерапии в паллиативном лечении уротелиальных опухолей почки.

Целью исследования явились разработка и внедрение в клиническую практику программы комбинированного лечения больных с уротелиальным раком почки и изучение непосредственных и отдаленных результатов этого лечения.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании были изучены сведения из историй болезни, амбулаторных карт, контрольных карт диспансерного наблюдения 115 больных с уротелиальными опухолями почки, комбинированное лечение которым было проведено в Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ) за период с 1995 по 2005 гг. В работе изучены особенности клинической картины и лечения уротелиальных опухолей почки.

В исследуемую группу включены 66 больных, комбинированное лечение которых проведено в условиях ДОПЦ и включало в себя эндолимфатическую полихимиотерапию по разработанной нами программе в адьювантном режиме.

Контрольную группу составили 49 пациентов с уротелиальными опухолями почки, сопоставимыми по категориям TNM с исследуемой группой. Больные контрольной группы получали комбинированное лечение в условиях ДОПЦ, включающее системную полихимиотерапию в адьювантном режиме.

Согласно вышеописанной классификации злокачественных опухолей по системе TNM, среди наблюдаемых нами больных исследуемой группы распространенность процесса соответствовала категории T1-4N0-2M. При изучении стадийности процесса большинство случаев приходилось на 2-ю стадию — 20 ((30,30±4,20) %) пациентов, 3-ю — 21 ((31,81±4,40) %) больной и 4-ю стадию — 21 ((31,81±4,40) %) пациент. Наименее представленной была 1-я стадия — 4 ((6,06±1,70) %) пациента.

Операцию катетеризации лимфатического сосуда выполняли с соблюдением правил асептики и антисептики в условиях операционной или чистой перевязочной с использованием местной инфильтрационной анестезии. Преимуществом местной анестезии для выполнения катетеризации лимфатического сосуда явилась гидравлическая препаровка тканей, необходимая для поиска глубокого лимфатического сосуда. Необходимость поиска глубоких лимфатических сосудов была связана с их большим диаметром, чем у поверхностных.

В качестве основного метода использовали инфузионное введение химиопрепаратов в лимфатическое русло с помощью обычной системы для внутривенного капельного введения, средняя скорость инфузии составляет 0,5–1,5 мл/мин. Средняя продолжительность пребывания катетера в лимфатическом сосуде — 5–10 дней, при необходимости и сохранности катетера могла быть продлена. Курсовая доза препаратов вводилась эндолимфатически в течение 5–7 дней, причем ежедневное максимальное введение проводилось в первые 5 дней.

Курс внутрелимфатической полихимиотерапии (ПХТ) начинали на 7–10-й день после операции (в дни максимальной лимфореи в ложе удаленной почки).

Внутрелимфатическую ПХТ проводили по модифицированной схеме MVAC, разработанной в ДОПЦ. Следует оговориться, что в качестве второй линии также использовали схемы с включением гемзара. Комплексное лечение больных исследуемой группы предполагало проведение от четырех до шести последовательных курсов ПХТ. При этом ежедневно в режиме непрерывной длительной инфузии вводили суточные дозы каждого препарата.

Инфузию химиопрепаратов в режиме внутрелимфатического введения по схеме MVAC осуществляли следующим образом: длитель-

ность каждого курса составляла 5 сут., интервалы между курсами внутримифатической ПХТ — 3 нед.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценивая отношения рисков, можно сделать вывод, что риск прогрессирования заболевания для больных исследуемой группы по сравнению с контрольной уменьшается в $ОР = 3,4$ (ДИ 1,4–8,4) раза (различие статистически значимо, $p = 0,01$).

Оценка объективного статуса больных в процессе лечения выявила, что 90 % по шкале Карновского в исследуемой группе наблюдалось у 32 ((48,5±5,7) %) пациентов, у 7 ((14,3±5,5) %) — в контрольной группе; 80 % — у 17 ((25,7±4,8) %) больных исследуемой группы и у 9 ((18,4±6,1) %) — в контрольной; 70 % — у 12 ((18,2±4,2) %) больных исследуемой и у 14 ((28,6±7,0) %) — в контрольной группе; 60 % — в 3 ((4,5±3,8) %) наблюдениях исследуемой группы и 11 ((22,4±6,3) %) — в контрольной; 50 % обнаружены в 2 ((3,0±2,6) %) случаях в исследуемой и в 5 ((10,2±2,2) %) — в контрольной группе (различие между группами статистически значимо, $p = 0,02$).

По системе ECOG — ВОЗ в процессе лечения 1 балл в исследуемой группе отмечен у 40 ((60,6±5,5) %) пациентов, в контрольной — у 18 ((36,7±7,3) %); 2 балла — у 21 ((31,8±5,2) %) больного исследуемой и у 27 ((55,1±7,5) %) — в контрольной; 3 балла — в 5 ((7,6±2,9) %) наблюдениях в исследуемой группе и в 4 ((8,1±4,3) %) — в контрольной (различие между группами статистически значимо, $p = 0,008$).

На момент окончания проводимого лечения при оценке объективного статуса больных обнаружено, что 90 % по шкале Карновского в исследуемой группе наблюдалось у 27 ((40,9±5,5) %) пациентов, в контрольной — у 9 ((13,6±4,3) %); 80 % — у 11 ((16,6±4,6) %) больных исследуемой группы и у 9 ((13,6±4,3) %) — в контрольной; 70 % — у 17 ((34,7±5,3) %) больных в исследуемой и у 8 ((16,3±5,8) %) — в контрольной группе; 60 % определены в 6 ((9,1±3,1) %) наблюдениях исследуемой группы и 16 ((32,6±7,3) %) — в контрольной; 50 % обнаружены в 4 ((6,1±2,6) %) случаях в исследуемой и в 1 ((2,0±1,2) %) — в контрольной группе; 40 % — у 1 ((1,5±1,3) %) больного исследуемой группы и у 5 ((10,2±4,8) %) — в контрольной группе; 30 % — в 1 ((2,0±2,2) %) случае в контрольной группе (различие между группами статистически значимо, $p < 0,001$).

Общее состояние больных к моменту окончания лечения характеризовалось по системе ECOG — ВОЗ: 1 балл в исследуемой группе — у 42 ((63,6±5,7) %) пациентов, в контрольной — у 18 ((36,7±6,9) %); 2 балла — у 23 ((34,8±5,6) %) больных исследуемой и у 24 ((48,9±7,5) %) — в конт-

рольной; 3 балла — в 1 ((1,5±1,3) %) наблюдении в исследуемой группе и в 6 ((12,2±5,2) %) — в контрольной; 4 балла — в 1 ((2,0±1,2) %) случае в контрольной группе (различие между группами статистически значимо, $p = 0,03$).

Средняя продолжительность жизни больных при проведении системной химиотерапии составила (2,50±0,08) года после окончания лечения. Следует сказать, что причинами смерти 18,9 % больных явились инфаркты и инсульты, которые не были связаны с продолжением основного заболевания.

Эндолимфатическая химиотерапия позволяет достичь до 76 % объективных ответов на лечение, при этом стабилизация процесса отмечена у 64 %, положительная динамика наблюдалась у 12 % больных. Средняя продолжительность жизни больных контрольной группы составила (3,20±0,57) года после окончания лечения. Следует отметить, что причинами смерти 20,3 % больных явились инфаркты и инсульты, не связанные с продолжением основного заболевания.

При этом одногодичная выживаемость при системной химиотерапии составила (66,0±8,3) %; двухлетняя — (40,5±8,8) %; трехлетняя — (40,5±8,9) %; четырехлетняя — (35,4±8,1) %; пятилетняя — (35,4±8,1) %.

У больных исследуемой группы одногодичная выживаемость составила (86,8±7,3) %; двухлетняя — (79,2±10,7) %; трехлетняя — (71,4±12,8) %; четырехлетняя — (67,3±12,2) %; пятилетняя — (60,7±13,1) %.

При прочих равных условиях отмечены преимущества эндолимфатической химиотерапии в сравнении с системным способом введения химиопрепаратов при уротелиальном раке почки в составе комплексного лечения.

Выводы

1. Комплексное лечение уротелиального рака с применением эндолимфатической полихимиотерапии в сочетании с лучевой терапией по разработанной программе показывает результаты, превосходящие стандартные программы лечения данной категории больных, предусматривающие системную химиотерапию, и поэтому может быть рекомендовано к широкому применению.

2. Получены достоверные данные об увеличении продолжительности жизни и длительности безрецидивного периода у больных, подвергшихся лечению по предложенным схемам, которые могут быть улучшены путем применения химиотерапевтических средств второй и третьей линии лекарственного лечения (группы гемцитабина и митоксантирона) в составе комбинированной эндолимфатической полихимиотерапии.

3. Риск прогрессирования заболевания для больных исследуемой группы по сравнению с контрольной уменьшается в $ОР = 3,4$ (ДИ 1,4–8,4) раза (различие статистически значимо, $p = 0,01$).

4. Применение разработанной методики позволило получить одногодичную выживаемость у больных исследуемой группы ($86,8 \pm 7,3$) %; двухлетнюю — ($79,2 \pm 10,7$) %; трехлетнюю — ($71,4 \pm 12,8$) %; четырехлетнюю — ($67,3 \pm 12,2$) %; пятилетнюю — ($60,7 \pm 13,1$) %. При этом одногодичная выживаемость в контрольной группе составила ($66,0 \pm 8,3$) %; двухлетняя — ($40,5 \pm 8,8$) %; трехлетняя — ($40,5 \pm 8,9$) %; четырехлетняя — ($35,4 \pm 8,1$) %; пятилетняя — ($35,4 \pm 8,1$) %.

5. Лечение уротелиального рака должно осуществляться в условиях специализированных центров и диспансеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь Г. В. Качество жизни больных уротелиальным раком почки при различных вариантах адъювантной химиотерапии / Г. В. Бондарь, А. А. Анищенко // Новоутворення. – 2010. – № 5. – С. 126–131.
2. Комбинированное лечение почечно-клеточного рака / Г. В. Бондарь, А. Г. Кудряшов, А. Е. Чумаков [и др.] // Новоутворення. – 2007. – № 1. – С. 118–121.
3. Возіанов О. Ф. Онкоурологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи / О. Ф. Возіанов, А. М. Романенко, І. О. Клименко // Онкологія. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 152–158.
4. Переверзев А. С. Новые клинические и диагностические стратегии при раке почки / А. С. Переверзев // Международный медицинский журнал. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 71–78.
5. Серняк Ю. П. Рак почки — о новом в диагностике и комплексном лечении / Ю. П. Серняк // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 78–82.
6. Терзійський М. В. Екстракорпоральна детоксикація та ендолімфатична імунотерапія у лікуванні хворих на місцево-поширених та генералізований рак нирки / М. В. Терзійський // Онкологія. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 281–284.
7. Evens A. M. Adjuvant chemotherapy / A. M. Evens, J. D. Bitran // The Chemotherapy source book / eds. M. Perry. – 3rd ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 48–69.
8. Hart I. R. Metastasis / I. R. Hart // Oxford textbook of oncology / eds. R. Souhami, I. Tannock, P. Hohenberger, J. C. Horiot. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2002. – P. 102–113.
9. Jones A. Angiogenesis and invasion / A. Jones, R. Bicknell // Oxford textbook of oncology / eds. R. Souhami, I. Tannock, P. Hohenberger, J. C. Horiot. – 2nd ed. – Oxford University Press, 2002. – P. 88–101.
10. Klein C. A. Systemic cancer progression and tumor dormancy / C. A. Klein, D. Holzel // Cell Cycle. – 2006. – Vol. 5, N 16. – P. 1788–1798.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**

Передплатний індекс 08210

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

УДК 611-01:092

О. Л. Холодкова, д-р мед. наук, проф.,

О. І. Білявський, канд. мед. наук, доц.

ВІДОМИЙ АНАТОМ, ТАЛАНОВИТИЙ ПЕДАГОГ І ГРОМАДСЬКИЙ ДІЯЧ ІГОР ІВАНОВИЧ ІЛЬІН

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 611-01:092

Е. Л. Холодкова, А. И. Белявский

ИЗВЕСТНЫЙ АНАТОМ, ТАЛАНТЛИВЫЙ ПЕДАГОГ И ОБЩЕСТВЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ ИГОРЬ ИВАНОВИЧ ИЛЬИН

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В марте 2011 г. исполнилось 80 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки и техники Украины, доктора медицинских наук, профессора Игоря Ивановича Ильина.

Ученик одного из основателей одесской школы анатомов проф. Ф. А. Волинского, И. И. Ильин достойно продолжил его дело.

В 1964 г. он успешно защитил кандидатскую, а в 1972 г. — докторскую диссертацию, в 1972 г. избирается доцентом кафедры анатомии человека, а в 1974 г. — заведующим кафедрой, успешно сочетает работу заведующего с работой заместителя декана лечебного факультета, проректора по научной работе, а с 1984 по 1994 гг. — ректора Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова.

Ключевые слова: И. И. Ильин, анатомия человека.

UDC 611-01:092

O. L. Kholodkova, O. I. Bilyavsky

A FAMOUS ANATOMIST, TALENTED TEACHER AND PUBLIC MAN IGOR IVANOVICH ILYIN *The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

80 years from the day of birth of the Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, doctor of medical sciences professor Ilyin Igor Ivanovich is celebrated in March, 2011.

A disciple of one of the founders of Odessa school of anatomists professor F. A. Volinsky, I. I. Ilyin deservedly continued the cause begun by him.

In 1964 he successfully defended candidate's, and in 1972 — doctoral thesis, and in 1972 was elected the associate professor of department of human anatomy, and in 1974 — the head of the department. He successfully unites work of manager with work of vice-dean of medical faculty, vice-rector on scientific work, and since 1984 till 1994 — rector of the Odessa Medical Institute named by M. I. Pirogov.

Under the guidance of professor I. I. Ilyin it was prepared and protected 7 candidate's and one doctoral thesis. He is an author of more than 160 scientific publications.

Key words: I. I. Ilyin, human anatomy.

У березні 2011 року виповнюється 80 років із дня народження заслуженого діяча науки та техніки України, доктора медичних наук, професора Ігоря Івановича Ільїна.

Учень одного із засновників одеської школи анатомів Ф. А. Волинського, І. І. Ільїн очолив кафедру анатомії людини у 1974 році, незабаром після смерті свого вчителя, гідно продовживши його справу.

Народився Ігор Іванович Ільїн 26 березня 1931 року в Коканді Узбецької РСР у сім'ї службовців залізниці. Незабаром сім'я переїжджає у Самарканд, де Ігор учиться у школі до початку Великої Вітчизняної війни. Коли батько пішов на фронт, мати з трьома дітьми оселилася у селі Фарши Самаркандської області. На початку 1944 року сім'я переїжджає в Ізмаїл Одеської області.



Ігор Ільїн — син полка.
Пройшов від Одеси до Софії



Професор Ігор Іванович Ільїн — ректор Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова (1984–1994)

Охоплений почуттям патріотизму, Ігор тікає на фронт і в одній із військових частин 37-ї армії 3-го Українського фронту стає сином полку, виконуючи обов'язки зв'язківця. У кінці війни, завдяки щасливому випадку, він зустрічає свого батька, який воював у тій же 37-й армії. Разом із батьком хлопець проходить бойовий шлях країнами Європи. За участь у військових операціях юний зв'язківець був нагороджений бойовими орденами та вітчизняними і зарубіжними медалями.

Два післявоєнних роки Ігор живе у Бухаресті, потім у Балтійську Калінінградської області, а після демобілізації голови сім'ї Ільїни обрали місцем постійного проживання Одесу. У 1950 році Ігор Ільїн поступив на факультет фізичного виховання та спорту Одеського педагогічного інституту, який і закінчив у 1954 році. Після одержання диплому юнак продовжує освіту на педіатричному факультеті Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова. Напружене, відмінне навчання у ВНЗ (був Сталінським стипендіатом) він суміщав із викладанням фізичної культури та з активною участю у роботі наукового студентського гуртка. З першого курсу інституту Ігор Ільїн став членом студентського наукового товариства, виявив великий інтерес до дослідної праці. Його виступам на інститутських конференціях була притаманна яскравість і емоційність, доповіді були добре ілюстровані та привертати увагу аудиторії. Фрагменти найбільш цікавих досліджень доповідалися на республіканських морфологічних конференціях і з'їздах.

Після закінчення медичного інституту логічним було продовження навчання в аспірантурі на кафедрі анатомії людини (1961–1963). Під керівництвом професора Ф. А. Волинського у 1964 році Ігор Іванович успішно захищає кандидатську дисертацію за темою «Анатомія нервів кисти

человека», а у 1972 році — докторську за темою «К анатомии тонкой кишки и ее брыжейки у человека и некоторых позвоночных». Висновки та пропозиції дисертації знайшли широке застосування у теоретичній і практичній медицині.

У 1972 році І. І. Ільїн обирається доцентом, а в 1974 році — завідувачем кафедри анатомії людини Одеського медіну. Керівництво найбільшою кафедрою інституту (20 викладачів і 16 технічних працівників) Ігор Іванович Ільїн, ставши професором, успішно поєднує з роботою замісника декана лікувального факультету (1972–1973), проректора з наукової роботи (1974–1984), а з 3 березня 1984 року по 1994 рік — ректора Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова.

У ті часи на кафедрі анатомії людини навчалися студенти I та II курсів лікувального і студенти I курсу стоматологічного факультетів. В останніх учнів термін навчання анатомії було скорочено до одного року. Викладання матеріалу проводилось із запровадженням провідного досвіду при дбайливому збереженні кращих традицій кафедри, біля колиски якої стояли професори М. О. Батуєв, М. К. Лисьонков, М. С. Кондратьєв, Ф. А. Волинський. Блискучі лекції І. І. Ільїна дуже подобалися студентам, супроводжувалися демонстрацією кольорових слайдів, зібрання яких досягало більш як восьми тисяч і постійно поновлювалося. Лекційний матеріал включав нові теоретичні та практичні досягнення, із урахуванням профілю факультету. Велика увага приділялася функціональній, віковій, топографічній і порівняльній анатомії, загальнотеоретичному та філософському аспектам, зв'язку анатомії з клінікою. Введення нової програми з анатомії людини для студентів і викладачів спонукало до створення нових методичних розробок, серед них — розробки із самостійної робо-

ти студентів. Професор Ільїн приділяв багато уваги вдосконаленню навчальної роботи, однією із складових якої стало викладання анатомії українською й англійською мовами.

Його зусиллями на кафедрі було відкрито комп'ютерний клас, де студенти вдосконалювали свої знання.

Головний напрям багаторічної наукової діяльності кафедри анатомії людини — вивчення морфологічних змін у результаті адаптації різних відділів центральної нервової системи, органів і тканин організму тварин до комплексу несприятливих факторів, що мають місце на судах у морських та океанських рейсах, а також визначення ефективності різних адаптогенів на характер цих реакцій.

До проведення даних досліджень були також залучені колективи кафедр гістології, нормальної фізіології, біохімії та ЦНДЛ, медичний відділ Всесоюзного НДІ водного транспорту МОЗ СРСР.

Результати досліджень експонувалися на ВДНГ СРСР і були відмічені чотирма золотими медалями та 15 дипломами. Вони лягли в основу кількох наказів і медичних вказівок АМН СРСР і МОЗ СРСР, докторських і кандидатських дисертацій.

З 1999 року — протягом 12 років — кафедра анатомії людини займалася вивченням індивідуальних особливостей та статевими варіантами розмірів і форм деяких утворень черепа, досліджувала їх зв'язок із формою черепа у дорослих людей. Результати цих досліджень доповідалися професором Ільїним і співробітниками кафедри на міжнародних з'їздах і симпозіумах із морської медицини, актуальних питань морфології, проблем реактивності й адаптації клітин, на всесоюзних і республіканських з'їздах і конференціях товариства анатомів, гістологів та ембріологів. Основні положення також були відображені в багатьох публікаціях кафедри й особисто вченого І. І. Ільїна.

Особлива увага приділялася професором І. І. Ільїним навчально-дослідній роботі студентів. Програмні питання з анатомії людини студенти засвоюють на лекціях, практичних заняттях і самостійно (СРС). Поглиблене і творче вивчення окремих структур або розділів студенти можуть здійснити, беручи участь у навчально-дослідній роботі на кафедрі, суть якої заключається у тому, що учням пропонується приготувати, виготовити якимось із анатомічних методів (препарування, просвітлення, корозія та ін.) потрібний для навчального процесу препарат, що доводиться до якості музейного експоната. Найчастіше студенти обирають виготовлення демонстраційного препарату, враховуючи специфіку майбутньої лікарської спеціальності.

Готують юні медики препарати самостійно у вільний час у спеціально виділених для цього приміщеннях за постійної уваги закріпленого

викладача-консультанта. У кінці календарного року кафедра проводить урочистий огляд виготовлених препаратів з участю у ньому виконавця, членів ректорату, деканатів, рідних і студентської громади. На огляді називають найкращі препарати, які поповнюють навчальний музей кафедри. Результати відзначаються наказом ректора університету.

Завдяки систематичній діяльності науково-дослідного товариства студентів кафедра анатомії людини створила унікальний навчальний анатомічний музей, що має до 500 високоякісних препаратів. Широка участь вихованців університету у наукових конференціях та олімпіадах дала можливість оптимізувати навчально-дослідну роботу, піднести її на більш високий щабель.

Професор І. І. Ільїн неодноразово вибирався у керівні органи, був депутатом Одеської міської Ради народних депутатів. Він був головою Одеського відділення Всесоюзного товариства анатомів, гістологів та ембріологів (АГЕТ), членом президії Українського та Всесоюзного товариств АГЕТ, головою Одеського відділення товариства СРСР–Японія. На кафедрі була створена оригінальна кімната, присвячена радянсько-японській дружбі.

Під керівництвом професора Ільїна підготовлено та захищено одну докторську та сім кандидатських дисертацій. Він є автором більш як 160 наукових праць з актуальних питань медицини та морфології. В останні роки Ігор Іванович приділяє велику увагу створенню посібників для студентів з усіх розділів анатомії, один із них — «Анатомія органів ротової порожнини та жуваального апарату» для студентів-стоматологів.

Використовуючи свої надзвичайні організаційні здібності, професор об'єднує очолюваний ним колектив, який досяг великих успіхів. Свідченням останнього є проведення у вересні 1989 року Всесоюзної конференції завідуючих кафедрами анатомії людини.

За великий вклад у розвиток охорони здоров'я Указом Президії Верховної Ради УРСР від 10 грудня 1990 року ректору Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова, доктору медичних наук, професору І. І. Ільїну присвоєно звання «Заслужений діяч науки та техніки Української РСР».

До 110-ї річниці Одеського національного медичного університету вченого було відзначено грамотою МОЗ України.

Професор Ігор Іванович Ільїн знаходиться у розквіті своїх творчих сил, можливостей, невтомної енергії та працездатності. Його лекції, як і завжди, є яскравою виставою, у якій повною мірою беруть участь і всі присутні.

Колектив кафедри анатомії людини зичить ювілярові довгих років життя, наснаги, здоров'я та великих успіхів у повсякденній праці.

УДК 616:1/4(477)(092)СТРАЖЕСКО

К. К. Васильев, д-р мед. наук, проф.

К 135-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ НИКОЛАЯ ДМИТРИЕВИЧА СТРАЖЕСКО (1876–1952)

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616:1/4(477)(092)Стражеско

К. К. Васильев

ДО 135-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ МИКОЛИ ДМИТРОВИЧА СТРАЖЕСКА (1876–1952)

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Микола Дмитрович Стражеско — видатний терапевт і організатор науки, дійсний член Всеукраїнської академії наук і Академії медичних наук СРСР, академік Академії наук СРСР, Герой Соціалістичної Праці. Медичну освіту Стражеско здобув на медичному факультеті Київського університету. З 1899 р. працював під керівництвом проф. В. П. Образцова в клініці внутрішніх хвороб Київського університету. З 1920 р. завідував кафедрою терапії Новоросійського університету. У 1910 р. М. Д. Стражеско разом із В. П. Образцовим уперше в світі описали різні клінічні форми інфаркту міокарда. Також учений займався вивченням проблем фізіології та патології органів шлунково-кишкового тракту, описав деякі симптоми і синдроми при серцево-судинних захворюваннях, розробив учення про функціональну недостатність кровообігу.

Ключові слова: Микола Дмитрович Стражеско, видатний учений-терапевт, ювілей.

UDC 616:1/4(477)(092)Стражеско

К. К. Vasilyev

TO 135th ANNIVERSARY OF NIKOLAY DMITRIYEVICH STRAZHESKO'S BIRTHDAY (1876–1952)

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Nikolay Dmitriyevich Strazhesko is an outstanding therapist and organizer of the science, a fellow of the All-Ukrainian Academy of Sciences and Academy of Medical Sciences of the USSR, academician of the Academy of Sciences of the USSR, Hero of Socialist Labour. Strazhesko was educated at the Medical faculty of the Kiev University. Since 1899 had worked under the guidance of professor V. P. Obratsov at the Clinic of Inner Diseases of the Kiev University. Since 1920 he had been the head of the Therapy Department of the Novorossiysk University. In 1910 N. D. Strazhesko with V. P. Obratsov described different clinical forms of myocardial infarction for the first time in the world. The scientist studied the problems of physiology of the gastrointestinal tract, described some symptoms and syndromes taking place at cardiovascular diseases, elaborated the study of functional failure of circulation.

Key words: Nikolay Dmitriyevich Strazhesko, outstanding scientist-therapist, anniversary.

Выдающийся терапевт и организатор науки, действительный член Всеукраинской академии наук (1934) и Академии медицинских наук СССР (1944), академик Академии наук СССР (1943), Герой Социалистического Труда (1947) Н. Д. Стражеско родился в Одессе в семье юриста Дмитрия Егоровича (Георгиевича) Стражеско 17/29 декабря 1876 г. Род Стражеско берет начало из молдавских бояр. Его дед — Георгий Апостолович Стражеско родом из села Вережены Оргеевского уезда Бессарабии (ныне Теленештский район Молдовы). Мать — Александра Анемподистовна, урожденная Винк. Отец матери — контр-адмирал Анемподист Христофорович Винк (1812–1888), из греков, участник обороны Севастополя, кавалер ордена Св. Георгия 4-й степени.

Николай Стражеско среднее образование получил в Ришельевской гимназии, которую окончил в 1894 г. Николай Дмитриевич хотел стать врачом, но так как в те годы Новороссийский университет в Одессе не имел еще медицинского факультета, он едет в Киев, где в том же году поступает в университет Св. Владимира. С той поры Киев стал его вторым родным городом, именно сюда он вернулся при первой возмож-



ности, здесь прошла большая часть его жизни, здесь он скончался и похоронен.

Одним из учителей студента Стражеско был профессор Василий Парменович Образцов

(1849–1920), который заведовал в университете кафедрой частной патологии и терапии и одновременно возглавлял терапевтическое отделение в Александровской городской больнице. Профессор Образцов, получивший высшее медицинское образование в Петербургской медико-хирургической академии, где слушал лекции С. П. Боткина, по духу и убеждению был последователем последнего. Он большое внимание обращал на всестороннее объективное исследование. В те годы Стражеско совершенствовал метод, который предложил французский доктор Франц Гленар (F. Glénard, 1848–1920), создав методическую глубокую скользящую пальпацию брюшной полости, чем вписал свое имя в историю диагностики. По окончании в 1899 г. университета со степенью лекаря с отличием (*cum eximia laude*) Н. Д. Стражеско с января 1900 г. стал заниматься внутренними болезнями в Александровской больнице у профессора Образцова.

Начинающий доктор, интересующийся наукой, планирует защитить докторскую диссертацию, и профессор Образцов направляет Н. Д. Стражеско к физиологу И. П. Павлову (1849–1936). С декабря 1902 г. в Петербурге Стражеско стал заниматься в физиологической лаборатории Императорского института экспериментальной медицины. Сразу тему профессор Павлов ему не дал, предложив ознакомиться для начала с работами лаборатории, овладеть методиками. Н. Д. Стражеско вспоминал, что он больше трех месяцев, приходя ежедневно в лабораторию к 9 часам утра, уходил из нее после 18.00, когда уже Иван Петрович шел домой обедать. Только после этого он получил для работы темы и собак, а И. П. Павлов, как будто забыл о нем, предоставив Николаю Дмитриевичу полную свободу. Так прошло больше года. Только в марте 1904 г. Иван Петрович как-то зашел к доктору Стражеско в комнату и подробно начал спрашивать о том, как идет у него работа. После этого в течение двух месяцев проводилась совместная работа, а уезжая на летний отпуск на дачу, профессор Павлов предложил Н. Д. Стражеско за лето работу оформить, написать и в начале сентября 1904 г. зачитать ее как докторскую диссертацию. Николай Дмитриевич уехал в Киев и три летних месяца посвятил систематизации материала и оформлению этой работы, а в сентябре вернулся в Петербург, явился к Ивану Петровичу, который в течение двух недель каждый день два часа слушал в своем кабинете его работу, угощая во время чтения, по заведенному обычаю, хорошим сладким чаем и ржаным хлебом с украинским салом. Успешная защита докторской диссертации, выполненная под руководством профессора Павлова, под названием «К физиологии кишок» состоялась в том же 1904 г.

Н. Д. Стражеско вернулся в Киев. Профессор Образцов, к этому времени перешедший на ка-

федру факультетской терапевтической клиники, приглашает его занять должность штатного ординатора. Так Н. Д. Стражеско стал ближайшим помощником своего учителя, и они вместе проработали до 1918 г., когда профессор Образцов освободил кафедру. Одновременно с этим ушел с кафедры и Стражеско, так как заведующим кафедрой был избран профессор Ф. В. Вербицкий (1881–1971), который до этого — с 1915 г. — возглавлял кафедру врачебной диагностики с пропедевтической клиникой. Поэтому не случайно бытует легенда о том, что писатель Михаил Булгаков (1891–1940), поступивший в 1909 г. на медицинский факультет университета Св. Владимира, писал профессора Преображенского и его помощника доктора Борменталья в «Собачьем сердце» с Образцова и Стражеско.

Одновременно — с 1910 г. — Н. Д. Стражеско заведовал кафедрой частной патологии и терапии в Киевском женском медицинском институте. Этот институт был организован по инициативе общественности для того, чтобы дать возможность женщинам получить высшее медицинское образование, так как тогдашние университеты были только для лиц мужского пола. В связи с тем, что Институт был не государственным вузом, заведующие кафедрами не имели званий профессоров, и Н. Д. Стражеско стал профессором уже в Одессе в 1920 г. («Курица не птица, заведующий кафедрой в женском институте не профессор», — говорят, сказывали в ту эпоху).

В. П. Образцовым и Н. Д. Стражеско впервые было дано полное описание клинических признаков острого коронарного тромбоза. Их совместная работа «К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий сердца» была доложена профессором Образцовым на Первом съезде российских терапевтов в Москве в 1910 г. и в том же году была ими опубликована под названием “Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens” в немецком журнале “Zeitschrift für Klinische Medizin” (Bd. 71, H. 1–2. – S. 116–132). Это классическое исследование создало эпоху в учении о коронарной болезни. Оно является непревзойденным образцом клинического описания прижизненной диагностики сложнейшего клинического синдрома и до сих пор сохраняет свой исключительный интерес.

Е. И. Чазов свидетельствует, что в 1960-х годах группа американских кардиологов во время посещения московского Института терапии упорно утверждала приоритет американского врача Дж. Херрика (James Bryan Herrick; 1861–1954) в первом описании инфаркта миокарда, сделанном им в 1912 г. в статье “Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries” на страницах чикагского “Journal of the American Medical Association” (Vol 59. – P. 2015–2020). И это было общим мнением врачей Запада. Потребовалось 10 лет, чтобы восстановить справедли-

вость. В 1976 г. в Москве в Кардиологическом центре по советско-американскому соглашению о сотрудничестве в области медицины работал доктор J. Muller из Бостона. Познакомившись с нашей отечественной литературой, он убедился в том, что первые описания клинической и патолого-анатомической картины инфаркта миокарда принадлежат В. П. Образцову и Н. Д. Стражеско. В августе 1977 г. в "American Journal of Cardiology" появилась его статья, утвердившая их приоритет.

В годы гражданской войны Н. Д. Стражеско едет в свой родной город Одессу, где в 1920 г. возглавил кафедру факультетской терапевтической клиники на медицинском факультете Новороссийского университета. Эта кафедра занимала весь третий этаж первого клинического корпуса по адресу: ул. Пастера, 9, что на углу улицы Ольгиевской. Проживала же семья Стражеско по адресу: ул. Ольгиевская, 17, кв. 18 (1921), так что от этого дома на углу улицы Княжеской до клиники было совсем близко.

В 1921 г. профессор Стражеско возвращается в Киев, чтобы стать заведующим одной из кафедр терапии. Здесь он продолжил работать над изучением патологии сердечно-сосудистой системы, физиологии и патологии органов пищеварения, над проблемами аллергологии, гематологии и др.

Н. Д. Стражеско совместно со своим учеником В. Х. Василенко (1897–1987) создал классификацию недостаточности кровообращения. В 1935 г. она была утверждена на 12-м Всесоюзном съезде терапевтов.

В 1936 г. в Киеве был открыт Украинский научно-исследовательский институт клинической медицины, первым директором которого стал Н. Д. Стражеско. Позднее — с 1952 г. — этот институт стал носить его имя, а в 1977 г. был переименован в институт кардиологии.

В годы оккупации Киева во время Великой Отечественной войны Н. Д. Стражеско был эвакуирован в Уфу, где возглавлял кафедру в Башкирском медицинском институте.

В многочисленных биографиях Николая Дмитриевича Стражеско приводится длинный список его пациентов, принадлежащих к культурной элите Украины — актриса Мария Заньковецкая, актер Николай Садовский, архитектор Владислав Городецкий, писатель Михаил Коцюбинский и др.

Но до сих пор очень скупо представлены сведения о власти предрекающих, к которым его доставляли как одного из лучших интернистов Советского Союза, а именно об их благосклонном отношении к ученому, и прежде всего со стороны Сталина. Это в некоторой степени предопределило то, что Николай Дмитриевич стал академиком трех академий и был награжден высшими наградами СССР, а еще до этого ему предо-

ставляли возможность создать НИИ клинической терапии.

Известно, что Н. Д. Стражеско консультировал Сталина, лечил Н. С. Хрущева (1894–1971), который был первым секретарем ЦК КП(б) Украинской ССР (1938–1947, 1947–1949), а также Д. З. Мануильского (1883–1959) — с 1944 г. заместителя председателя СНК УССР и народного комиссара иностранных дел УССР, а в 1946–1953 гг. — заместителя председателя Совета Министров УССР.

В начале мая 1945 г. Н. Д. Стражеско был вызван из Киева в Москву к умирающему секретарю Центрального комитета А. С. Щербакову (1901–1945), который скончался от обширного инфаркта миокарда.

В связи с ухудшением здоровья раненого командующего I Украинским фронтом Н. Ф. Ватутина, которого в Киеве лечил хирург Н. Н. Бурденко (1876–1946), Н. Д. Стражеско был вызван из эвакуации и 6 апреля 1944 г. прибыл в Киев. По приказу сюда приехали также профессора-хирурги А. Н. Бакулев (1890–1967) и Н. Н. Теребинский (1880–1959), профессор-терапевт М. С. Вовси (1897–1960) и др. Однако состояние генерала было критическим, и уже 15 апреля он скончался. Характерный эпизод той эпохи. В связи с гнойными осложнениями, которые и привели к летальному исходу, Бурденко настаивал на лечении тогда только появившимся пенициллином, который мог спасти жизнь генерала, но не было получено разрешение Сталина (мол, пенициллин американского производства может быть не то заражен, не то отравлен).

Представляется, что Н. Д. Стражеско, живя не в Москве, а в провинции, не будучи кремлевским врачом, а только привлекающимся для консультации, поэтому и не разделял судьбу ряда известных московских врачей. В 1938 г. профессора-терапевта Д. Д. Плетнева во время суда над «правотроцкистским блоком» «как содействовавшего умерщвлению» члена Политбюро и Оргбюро ЦК ВКП(б) В. В. Куйбышева (1888–1935) и писателя М. Горького (1868–1936) приговорили к тюремному заключению на 25 лет, а после начала войны расстреляли 11 сентября 1941 г. Профессор Плетнев был одним из ведущих терапевтов того времени в Советском Союзе. Поэтому не случайно, что он являлся штатным консультантом лечебно-санитарного управления Кремля. Когда застрелилась Аллилуева — жена Сталина, он отказался подписать заключение о смерти, где говорилось, что она скончалась от аппендицита. Когда застрелился (или его убили?) народный комиссар тяжелой промышленности СССР Г. К. Орджоникидзе (1886–1937), Д. Д. Плетнев также отказался поставить свою подпись под заведомо ложным заключением о смерти от «паралича сердца».

Последние годы жизни Н. Д. Стражеско совпали с так называемым «Делом врачей» (ДВ). Это уголовное дело против группы высокопоставленных советских врачей, обвиняемых в загово-

ре и убийстве ряда советских лидеров. Начало этого дела историки относят к ноябрю 1950 г., когда был арестован профессор Я. Г. Этингер (1887–1951), под пытками «признавшийся», что неправильным лечением намеренно отправил на тот свет секретаря ЦК А. С. Щербакова и собирався сократить жизненный путь ряда других партийных руководителей. 11 июля 1951 г. ЦК ВКП(б) принимает секретное постановление «О неблагополучном положении в Министерстве государственной безопасности СССР». В нем, в частности, говорилось о том, что специально созданной комиссией Политбюро установлено, что «среди врачей, несомненно, существует законспирированная группа лиц, стремящихся при лечении сократить жизнь руководителей партии и государства». После этого сценарий «Дела врачей» был запущен «в производство». 4 декабря 1952 г., когда основные участники этого дела были уже арестованы, ЦК КПСС принимает секретное постановление «О вредительстве в лечебном деле», в котором отмечено, что в Лечсанупре Кремля «длительное время орудовала группа преступников», «они вредительски ставили неправильные диагнозы болезней, назначали и осуществляли неправильные методы лечения и тем самым вели иных к смерти. Преступники признались, что им удалось таким способом умертвить А. А. Жданова и А. С. Щербакова». Официальное сообщение появилось на страницах «Правды» 13 января 1953 г. под заголовком «Подлые шпионы и убийцы под маской профессоров-врачей». Кампания закончилась одновременно со смертью Сталина от инсульта в том же 1953 г.

Среди арестованных был ближайший ученик Н. Д. Стражеско профессор В. Х. Василенко, к тому времени заведующий одной из терапевтических кафедр 1-го Московского медицинского института.

В своих воспоминаниях Н. С. Хрущев пишет: «Арестовали Василенко, крупнейшего терапевта. Я мало знал его лично, но слышал о нем очень хорошую характеристику от академика Стражеско, которого я весьма уважал. Стражеско я знал по Киеву. Это было крупнейшее светило медицины в масштабе не только Советского Союза, но и мирового значения». Здесь уместно отметить, что, по всей видимости, отношение Н. С. Хрущева к профессору Стражеско было весьма благосклонным. Интересен следующий эпизод, о котором рассказал Сергей Хрущев (сын Н. С. Хрущева): «Как-то к нему пришел профессор Стражеско — был такой в Киеве, и сели они обедать». «Я, — рассказывал мне Никита Сергеевич, — смотрю: профессор уже выпить хочет. Спрашиваю: “Может, коньячку?”. Он: “Хорошо бы”. Наливаю ему, а он: “А вам?”. — “А мне нельзя”, — отвечаю. Стражеско засмеялся: “С профессором можно”».

Летом 1952 г. у Н. Д. Стражеско была поездка в Москву. Хотя в недрах Министерства государственной безопасности активно шла подго-

товка к «Делу врачей», основные фигуранты его еще не были арестованы (в том числе профессор Василенко). Есть свидетельство, что «компетентные органы» потребовали от киевских медиков «профессиональной экспертизы», подтверждающей вредительскую деятельность запланированных ими «врачей-убийц». Известно, что этого добились от доцента (позднее профессора) Киевского медицинского института Е. И. Лихтенштейна (1910–1973) — ученика В. Х. Василенко. Через несколько дней после возвращения в Киев — 27 июня 1952 г. — Н. Д. Стражеско скончался от инфаркта миокарда. Он не дожил до конца сталинской эпохи менее года — Сталин умер 5 марта 1953 г.

Николай Дмитриевич Стражеско был похоронен на Лукьяновском кладбище в Киеве рядом с В. П. Образцовым, а Остап Вишня записал в дневнике:

«Помер Стражеско. Ціла епоха відійшла у вічність!

І яка епоха! <...>

Образцов... Стражеско!

А я мав щастя і Образцова бачити... Говорити з ним...

І досі в моїх очах стоїть благородна, велична постать професора Образцова, учителя Стражеско... Учителя, батька...

Наслідник Образцова <...>

Умер Стражеско!

От людина, яка своєю особою прикрашала Київ.

Скільки благородства, скільки розуму! Скільки серця було в цієї людини!

<...> Як красиво прожили ці люди (Образцов і Стражеско — К. В.)!

Хай благословення буде ім'я їхнє».

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев К. К. Профессор-терапевт Киевского университета Ф. В. Вербицкий (1881–1971) / К. К. Васильев // *Історія української науки на межі тисячоліть*. — К., 2003. — Вип. 11. — С. 16–20.
2. Васильев К. К. Архивное студенческое дело Дмитрия Дмитриевича Плетнева (1871–1941) / К. К. Васильев // *Сумський історико-архівний журнал*. — 2008. — № 4–5. — С. 97–109.
3. Васильев К. К. Профессор-терапевт Груздев / К. К. Васильев // *Медицинский факультет Новороссийского университета*. — Одесса, 2008. — С. 100–109.
4. Васильев К. К. Г. Ю. Явейн / К. К. Васильев // *Российское научное зарубежье. Материалы для библиографического словаря. Медицинские науки XIX — первой половины XX в.* — М., 2010. — С. 240–241.
5. Лихтенштейн Н. Е. О «Деле врачей». Воспоминания очевидца [Электронный ресурс] / Н. Е. Лихтенштейн. — Режим доступа : <http://www.berkovich-zametki.com/2011/Zametki/Nomer1/Ilichenshtejn1.php>
6. Хрущев Н. С. Время. Люди. Власть. Воспоминания / Н. С. Хрущев. — М., 1999. — Кн. 2. — С. 90–91.
7. Хрущев С. Н. Интервью Д. Гордону / С. Н. Хрущев. — Режим доступа : <http://www.gazeta.lv/story/10875.html>
8. Чазов Е. И. Кардиология: ее официальное признание в Советском Союзе / Е. И. Чазов // *Кардиологический вестник*. — 2007. — Т. 2, № 2. — С. 76–79.
9. Этингер Я. Я. Это невозможно забыть: воспоминания / Я. Я. Этингер. — М., 2001. — С. 58–125.
10. Вишня Остап. Твори : у 4 т. / Остап Вишня. — К., 1989. — Т. 4. — С. 469–470.

УДК 616-073.75«387»«452.1ЛОТАР ДИТХЕЛЬМ»

В. В. Суслов,
О. А. Тарабрин

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ЛОТАРА ДИТХЕЛЬМА

*Институт урологии НАМН Украины, Киев, Украина,
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 616-073.75«387»«452.1Лотар Дітхельм»

В. В. Суслов, О. О. Тарабрін

ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ПРОФЕСОРА ЛОТАРА ДІТХЕЛЬМА

*Інститут урології НАМН України, Київ, Україна,
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

У статті подаються короткі біографічні відомості про видатного німецького вченого-радіолога Лотара Дітхельма, організатора сучасного відділення рентген-радіології в Кільському університеті, яке стало базою для нової профільної кафедри — однієї з найбільш авторитетних у Західній Німеччині, а також засновника клінічного інституту в Майнці — провідного закладу Німеччини в галузі радіології, що включав кілька підрозділів — рентгенодіагностики, променевої терапії, нейрорадіології та ядерної медицини.

Ключові слова: Лотар Дітхельм, рентген-радіологія, новаторство.

UDC 616-073.75«387»«452.1Lotar Dithelm»

V. V. Suslov, O. A. Tarabrin

TO 100th ANNIVERSARY OF PROFESSOR LOTAR DITHELM'S BIRTHDAY

*The Institute of Urology of NAMS Ukraine, Kiev, Ukraine,
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The articles gives short information about a prominent German scientist-radiologist Lotar Dithelm, the organizer of a modern roentgen-radiology department in the Kiel University, which became a base for a new profile department — one of the most authoritative in Western Germany, as well as a founder of the Clinical Institute in Mainz — a leading establishment of Germany in the field of radiology, that included a few subsections — roentgenodiagnostics, radial therapy, neuroradiology and nuclear medicine.

Key words: Lotar Dithelm, X-ray roentgen-radiology, innovation.



Лотар Дитхельм народився в 1910 році в місті Гутш-Марієнвердер (Західна Пруссія). Життя складалося так, що йому довелося отримувати медичну освіту в декількох університетах. Спочатку він обрав Швейцарію — універси-

тет в Цюриху, так як туди не докотувалися хвилі політичних подій, які відбувалися в той час в Німеччині. І лише після стабілізації обстановки в країні Л. Дитхельм продовжив навчання в Мюнхені, а потім переїхав ближче до батьків — в Кенігсберг. Закінчив університет в Кілі (Північна Німеччина) в 1933 році і отримав диплом лікаря. В 1934 році він пройшов спеціалізацію по радіології в Данцігу (Гданськ) у відомого професора Берінштайна. Отримав хорошу підготовку у професора Берінштайна, в 1938 році Л. Дитхельм був запрошений на кафедру радіології в Берлін, в відому клініку Шаріте, яку в той час очолював професор Фінк.

В початку війни Л. Дитхельм був призваний до армії і очолював рентгенологічну службу в воєнному госпиталі в Берліні, а потім — в Познані і Бромберзі. Після закінчення війни в січні 1946 року він був запрошений в хірургічну клініку Кільського університету як керівник рентгенолога.

Свою докторську дисертацію Лотар Дитхельм почав писати, ще працюючи в Берліні в клініці Шаріте, однак всі зібрані матеріали були знищені в час бомбардувань. Війна змусила його забути про науку і зосередитися на проблемах військово-польової хірургії травми.

В Кильском университете он начал работать над другой темой докторской диссертации, которую успешно защитил в 1947 году.

В университетской клинике Л. Дитхельм за два года организовал современное отделение рентген-радиологии, ставшее базой для новой кафедры. В 1952 году Л. Дитхельм получил звание профессора и возглавил кафедру рентген-радиологии в университете Киль. Сотрудничая с фирмой Сименс, профессор Дитхельм оснастил кафедру новейшим оборудованием и сделал ее одной из наиболее авторитетных в Западной Германии. Здесь проявился его талант ученого-новатора и организатора. Профессор Лотар Дитхельм стоял у истоков новых технологий: ангиографии, компьютерной томографии, сцинтиграфии и др.

В мае 1961 года ученый был приглашен в университет Майнца для заведования кафедрой радиологии. Он сменил на этом посту профессора Лоссена. Благодаря своему беспримерному трудолюбию и организаторскому таланту, Л. Дитхельм превратил кафедру в клинический институт радиологии, который включал в себя несколько подразделений — рентгенодиагностики, лучевой терапии, нейрорадиологии и ядерной медицины. В последующем этот институт стал ведущим учреждением Германии в области радиологии.

Особенно перспективным научным явлением стала разработка сотрудниками этой кафедры новых комбинированных методов диагностики и лечения, что было отражено в тематике Европейского конгресса радиологов «Ангиография и сцинтиграфия», который был организован профессором Дитхельмом в 1971 году в Майнце. Профессор Л. Дитхельм был избран президентом этого конгресса.

Ученики Лотара Дитхельма возглавляют сегодня ведущие кафедры радиологии европейских медицинских университетов.

Профессор Л. Дитхельм был всегда принципиальным, добропорядочным, отзывчивым, требовательным к себе и своим коллегам. Вершиной научного труда ученого, благодаря его деловым качествам, было издание 50-томного руководства по медицинской радиологии. За выдающиеся успехи в развитии современной радиологии он был награжден почетными медалями Германа Ридера и Альбера Шенберга.

После ухода на пенсию профессор Дитхельм передал руководство институтом радиологии в Майнце профессору Майнфреду Телену, в то же время продолжая быть научным консультантом этого института и принимая активное участие в национальных и международных конгрессах радиологов.

Начиная с 1990 года, профессор Л. Дитхельм неоднократно посещал Украину и встречался с сотрудниками кафедры рентген-радиологии Киевского медицинского института, передавая им в дар 50-томное руководство по радиологии. В 1992 году профессору Лотару Дитхельму присвоено звание «Почетный член общества украинских рентгенологов и радиологов».

С 1991 года, благодаря поддержке Л. Дитхельма, были установлены контакты между кафедрой анестезиологии Майнца и анестезиологами Украины, которые в дальнейшем стали очень дружескими. Заслуга этого человека и в том, что сегодня каждый научный сотрудник кафедры анестезиологии и интенсивной терапии имеет возможность пройти стажировку в клинике анестезиологии города Майнца.

Профессор Лотар Дитхельм ушел из жизни в 2000 году, навсегда оставшись в памяти своих коллег, учеников и пациентов.

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 або диску CD ROM — теж у двох примірниках.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Лекції Нобелівських лауреатів», «Методологія інтегративних процесів», «Онто- і філогенез», «Генетичні аспекти біології та медицини», «Клонування: медицина, етика, право», «Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми», «Проблеми біоетики», «Патологічні стани і сучасні технології», «Інтелект: проблеми формування та розвитку», «Соціальні та екологічні аспекти існування людини», «Людина і суспільство», «Філософські проблеми геронтології та геріатрії», «Людина і Всесвіт», «Життя і смерть: єдність та протиріччя», «Дискусії», «Книжкова полиця», «Листи до редакції».

2. У першу чергу друкуються статті, замовлені редакцією. Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД, а також англійська.

4. Вимоги до статей залежно від категорії.

Матеріал **дослідницької статті** загальним обсягом до 8 сторінок повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;

в) назва статті;

г) повна назва установи, де виконано роботу;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література — не більше 15 джерел;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти) для авторів із країн СНД та англійською і російською — з інших країн.

Проблемна стаття загальним обсягом до 10 сторінок містить погляд автора на актуальні проблеми. Структура статті — за авторським бажанням. При перевищенні вказаного обсягу необхідне попереднє погодження з редакцією.

Оглядова стаття має бути загальним обсягом до 12 сторінок; список літератури — не більше 40 джерел.

Листи до журналу загальним обсягом до 1,5 сторінки мають на меті обговорення матеріалів, вміщених у журналі «Інтегративна антропологія» або в інших виданнях.

Рецензії загальним обсягом до 2 сторінок містять відомості про нові книжки, CD ROM, виставки, семінари та фільми згідно з тематикою журналу.

Зауважуємо: загальний обсяг містять усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

5. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки у кожному.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Текст бажано друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів

Word 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 градаций 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 ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво

відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

9. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

10. Статті, відіслані авторам для виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

11. Статті треба надсилати за адресою:

Редакція журналу «Інтегративна антропологія», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

12. З усіма питаннями і за додатковою інформацією слід звертатися за телефонами:

+38-(0482) 23-54-58

+38-(0482) 23-29-63

+38-(0482) 23-49-59

Редакційна колегія

THE RULES OF MANUSCRIPT PREPARATION for the Journal “Integrative Anthropology”

Editorial Board considers only the articles being up to the journal thematics and the following requirements.

1. The article is sent to Editorial Board in two copyrights with signatures of all authors. It is accompanied by the directive to Editorial Board with a signature of the director and a stamp of the 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 or a disk CD ROM 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 refering 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 standart 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 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.

We draw your attention to the fact that the literature list design is essentially different from the previous one according to a new State Ukrainian standard (SUS). The persons who have not a full text of SUS may find it at the site of the Odessa Medical University, where examples of the literature list design are given. Access by the reference <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

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

