

Міжнародний медико-філософський журнал

# ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY  
International Medical and Philosophical Magazine



№ 1 (3) 2004



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

***Засновник***

**Одеський державний медичний університет**

***Головний редактор***

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

***Редакційна колегія***

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

***Редакційна рада***

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

*Зміст*

*Contents*

*Методологія  
інтегративних процесів*

*Methodology  
of Integrative Processes*

І. В. Єршова-Бабенко  
Філософія освіти. XXI століття 3

I. V. Yershova-Babenko  
The Education's Philosophy. XXI Century

Мірко Вішке  
«Мова речей»:  
Т. Адорно про культуру, поняття і риторику 10

Mirko Wischke  
Language of Things:  
T. Adorno about Culture, Ideas and Rhetoric

*Онто- і філогенез*

*Onto- and Phylogenesis*

Ю. І. Бажора  
Молекулярні механізми  
плюрипотентності стовбурових клітин 20

Yu. I. Bazhora  
Molecular Mechanisms  
of Stem Cells Pluripotency

*Генетичні аспекти  
біології та медицини*

*Genetic Aspects  
of Biology and Medicine*

В. М. Запорожан  
Актуальні проблеми медичної генетики 25

V. N. Zaporozhan  
Actual Problems of Medical Genetics

*Патологічні стани  
і сучасні технології*

*Pathological States  
and Modern Technologies*

Г. Ю. Венгер, А. М. Солдатова,  
С. М. Єпішева, Л. В. Венгер  
Анатомо-оптичні особливості рогової оболонки ока  
при прогресуючій короткозорості 30

G. Yu. Venger, A. M. Soldatova,  
S. M. Episheva, L. V. Venger  
Anatomy and Optical Features of the Cornea  
in Progressive Myopia

Я. Б. Куценко, Г. Я. Вовченко  
Рання діагностика і лікування природжених  
порушень формування кульшового суглоба —  
одна з найважливіших проблем дитячої ортопедії 33

Ya. B. Kutsenok, A. Ya. Vovchenko  
Early Diagnostics and Treatment of Congenital  
Malformations of the Hip Joint — One of the Most  
Important Problem Of pediatric Orthopedics

І. І. Лук'янчук, Я. В. Рожковський  
Мікрохвильові технології у фармації 37

I. I. Lukyanchuk, Ya. V. Rozhkovsky  
Microwave Technology in Pharmacia

В. В. Ніколаєвський  
Медикаментозна стійкість мікроорганізмів:  
виникнення, механізми, діагностика, перспективи 40

V. V. Nikolayevsky  
Drug Resistance in Microorganisms: Development,  
Mechanisms, Diagnosis and Prospects

С. М. Пухлик  
Роль і характер запалення  
з позиції клініциста-ринолога 49

S. M. Pukhlik  
The Role and Character of Inflammation  
from the Clinical-Rhinologist's Point of View

В. Г. Шутурмінський, С. М. Бруніч,  
Психосоматичні аспекти  
стоматологічного лікування психічно хворих 53

*Соціальні та екологічні  
аспекти існування людини*

В. Й. Кресюн, В. В. Годован, В. В. Кресюн  
Людина і середовище:  
дві сторони агресивності 56

А. В. Паненко  
Інтегративний підхід до оцінки саногенезу 60

В. П. Пішак, Т. М. Бойчук, Р. Є. Булик  
Значення хроноритмів у регуляції  
фізіологічних функцій організму 65

А. Є. Поляков, О. П. Федчук, Л. І. Ковальчук  
Рідиннокристалічна концепція атеросклерозу —  
шлях до консолідації ліпідної  
та судинної теорій 70

О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов,  
Н. Ф. Ващенко  
Ультраструктурні та метаболічні порушення  
міокарда у новонароджених, які перенесли  
перинатальну гіпоксію 73

*Людина і суспільство*

Т. С. Мейзерська  
Мова і культура 80

Правила оформлення статей 84

V. G. Shuturminskiy, S. M. Brunich  
Psychosomatic Aspects of Dental Care  
of Patients with Mental Disorders

*Social and Ecological Aspects  
of Human's Existence*

V. I. Kresyun, V. V. Godovan, V. V. Kresyun  
The Human and Environment:  
Two Sides of Aggression

A. V. Panenko  
The Integrative Approach to Estimation Sanogenesis

V. P. Pishak, T. M. Boichuk, R. Ye. Bulyk  
Importance of Chronorhythms in the Regulation  
of the Physiological Functions of the Organism

A. E. Polyakov, O. P. Fedchuk, L. I. Kovalchuk  
Liquid-Crystalline Conception  
of Atherosclerosis — the Way to Consolidation  
of Lipid and Vascular Theories

O. P. Volosovets, S. P. Kryvopustov,  
N. F. Vaschenko  
Ultrastructural and Metabolic Disorders  
of Myocardium in Newborns,  
which Had Perinatal Hypoxia

*Person and Society*

T. S. Meyzerska  
Language and Culture

The Rules of Manuscript Preparation

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 5 від 19.02.2004 р.

**Передплатні індекси:**

для підприємств та організацій — **08210**

для індивідуальних передплатників — **08207**

© Інтегративна Антропологія, 2004

<p><i>Адреса редакції:</i> 65026, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2</p> <p><i>Телефони:</i> (0482) 23-29-63 (0482) 23-49-59 (0482) 21-23-00</p>	<p>Редактор випуску <b>В. М. Попов</b></p> <p>Літературні редактори і коректори <b>Т. М. Ананьєва, А. А. Гречанова, К. П. Ламакіна, Т. В. Мельникова, Р. В. Мерешко, О. М. Фащевська</b></p> <p>Художній редактор <b>О. А. Шамшуріна</b></p> <p>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет <b>В. М. Попов, О. А. Шамшуріна, С. С. Ракул</b></p> <p>Поліграфічні роботи <b>І. К. Каневський, С. С. Ракул</b></p>
<p>Журнал зареєстровано у Державному комітеті інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України. Свідоцтво про реєстрацію <b>КВ № 4802</b>. Підписано до друку 26.05.2004. Формат 60x84/8. Папір письмовий. Обл.-вид. арк. 12,0. Тираж 300. Зам. 586. Видано і надруковано Одеським державним медичним університетом. 65026, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001</p>	

УДК 37:1“20”

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

## ФИЛОСОФИЯ ОБРАЗОВАНИЯ. XXI ВЕК

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 37:1“20”

І. В. Єршова-Бабенко

### ФІЛОСОФІЯ ОСВІТИ. XXI СТОЛІТТЯ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

Розглянуто питання про зміну парадигми освіти у XXI ст., філософії освіти та її концептуально-стратегічної моделі в напрямку ідей постнекласичної науки, психосинергетики й альфалогії.

**Ключові слова:** проблеми філософії освіти, методологія науки, психосинергетика, відкриті нелінійні самоорганізувальні системи, альфалогія.

UDC 37:1“20”

I. V. Yershova-Babenko

### THE EDUCATION'S PHILOSOPHY. XXI CENTURY

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

There is discussed the problem on education's paradigm in XXI century, education's philosophy and its concept-strategical model in the course of postnonclassical science, psychosynergetic and alphalogy.

**Key words:** the problems of the education's philosophy, the method of a science, psychosynergetic, open nonlinear selforganization systems, alphalogy.

Всемирная комиссия по окружающей среде видит путь в непрерывном экономическом росте, а новая эра экономического роста может быть выражена улучшением ресурсной базы. Условием этого вместо разрушения должен быть более справедливый международный экономический порядок.

Вице-президент США А. Гор оценил рыночно-потребительскую цивилизацию как тупик американского общества.

Фундаментальная политическая задача состоит в том, чтобы установить параметры для создания политики образования...

*Ozga, 1987*

Совершенно очевидно, что та элита, которая в состоянии превратить планетарную человеческую жизнедеятельность в свой ресурс, окажется в состоянии (хотя бы отчасти) управлять процессами трансформации реальных условий человеческого бытия на Планете, формировать эко-будущее техногенной цивилизации. Всем этим и объясняется нынешнее обострение информационно-технологического противоборства за власть над планетарной человеческой жизнедеятельностью, над всеми способами её воспроизводства.

*А. В. Толстоухов, 2001*

Саме зараз Україна знаходиться у стані реформації та переосмислення системи освіти.

*М. Богачевська-Хомяк, 2002*

### Введение

Кардинальность и скорость изменения условий и требуемого качества жизнедеятельности человека, а также всего современного здания науки, её философии и методологии, ярко обозначившиеся к концу XX в., привели к резкой постановке вопроса об изменении парадигмы образования в XXI в., к поиску философии образования и его концептуально-стратегической модели.

Не случайно к характеристикам современного мира акад. В. П. Андрущенко относит нестабильность, неоднозначность, разнообразие, распад привычных стереотипов, стремительное изменение видов и методов деятельности [1].

Высшее образование страны неизбежно ощущает на себе все особенности времени, в котором мы живем, и характер их изменений. Это социально-политические особенности, экономические, культурологические, информацион-

но-эмоциональные, философско-методологические и др. Круг изменений, который стал очевидным к началу XXI в., позволяет назвать вышеперечисленные особенности и по-другому: психомерные и человекомерные, природомерные и космомерные особенности времени, а также их производные. Например, космоприродные особенности / изменения, человекоприродные и т. д. Подобное «укрупнение» особенностей / изменений времени, на наш взгляд, соответствует глобальности ситуации, сложившейся к началу XXI в. Конечно, становится понятным, что это потребует и пересмотра существующей классификации наук, целей, смыслов и качества системы образования. Вполне возможно, что появятся психомерные науки, связанные с поведением и особенностями психики человека; человекомерные науки, связанные с поведением и особенностями того, что порождено человеком, а не природой, например, общества, политики и др.; природомерные науки, связанные с природой Земли; космомерные науки, связанные с поведением и особенностями Космоса. Но это, скорее, уже вопрос другой статьи.

Стремление к междисциплинарности, обозначившееся в последней четверти ушедшего века, к настоящему времени сменилось пониманием необходимости трансдисциплинарности (Э. Ласло), т. е. развития междисциплинарных связей не только между соседними двумя-тремя дисциплинами и не только внутри естественно-научных или гуманитарных блоков наук. Современному периоду развития знания понадобилось устанавливать связи между далеко отстоящими друг от друга дисциплинами, чтобы попытаться адекватно описать осознанное: мир един, человек един, мир и человек едины.

В таком аспекте всё более ощутимыми стали, с одной стороны, дефицит обобщающей роли философского знания, необходимость развития прикладной философии, которую А. Б. Мигдал определял как организационную и систематизированную форму научной интуиции [2]. С другой стороны, реализовалось ожидание наиболее интересных событий на «перекрёстках», на уровне «перемешивания» естественных и гуманитарных наук. Наконец, явно обозначился поиск пути к единству и на уровне философии, науки, религии, искусства.

Естественными шагами в реализации задачи, сформулированной А. Б. Мигдалом, стали, например, такие события первых лет нового века и тысячелетия, как выход в Украине журнала Института философии им. Г. С. Сковороды НАН Украины «Практична філософія» (2000), основанного в ноябре 1999 г. Благотворительной организацией «Практична філософія». Лозунгом журнала стали слова великого философа И. Канта: «Практическим является всё, что

возможно благодаря свободе»; а также выход в Одессе международного медико-философского журнала «Інтегративна антропологія». На его страницах реализуется новое научное направление, в центре которого Человек, рассматриваемый как основа философии, биологии и медицины [3].

Поиск путей формирования и реализации новой социальной, в т. ч. образовательной стратегии впервые выражен соединением экологии психики с образовательной (социально-образовательной) стратегией. Это принципиально новый аспект решения образовательной задачи в XXI в. [1; 4]. «В XX веке в мире сформировался новый тип мышления, который, скорее всего, будет иметь большое влияние на развитие образа жизни нового человека. Человек начинает мыслить экологически... глобально, категориями планетарной целостности и единства. Он формирует новую сферу ценностей» [3].

### **Часть 1. Особенности времени. Какие они?**

Одной из существенных особенностей современного периода жизни общества, имеющей значение для системы высшего образования как социального института и способа социализации человека, является резкое изменение социально-политических условий жизни людей, увеличение скорости информационных процессов. Другими словами, речь идет об изменении параметров социально-информационной, а также информационно-эмоциональной сред. Вследствие этого, например, сократился временной интервал между моментом получения научных результатов, т. е. итогом мыслительной (информационной) деятельности, и моментом внедрения этих результатов в сферу практической деятельности человека, системы образования и других социальных структур. Также сократился временной интервал между моментом внедрения результатов исследовательской работы и моментом их устаревания, другими словами, моментом возникновения потребности общества в чём-то новом. Вполне очевидно, что реализация такого пути — это, фактически, гонка за созданием ещё более нового за ещё более короткий срок, не успевая использовать то, что уже создано. Подобный характер процесса можно назвать изнуряющим, поскольку психологическим рефреном эмоционального состояния человека становится страх «не успеть».

Изменение скорости информационных процессов можно также проиллюстрировать на примере скорости смены представления о материи: от первого представления, зафиксированного культурой в 6 в. до н. э., до возникновения второго представления интервал составляет приблизительно 2300 лет, от второ-

го до третьего — около 230 лет, т. е. 10 : 1. К концу XX в. было предложено уже шестое представление о материи. Таким образом ускорение в среднем составляет 10 000 : 1 за период в 2600 лет. Однако если за 2300 лет произошла одна смена представлений, то за последние 300 лет — пять.

Этот пример демонстрирует явление, которое можно обозначить как процесс ускорения информационных процессов не просто в отдельной стране или регионе, а для современной цивилизации в целом. Данный аспект позволяет увидеть, что вопрос изменения сценария развития цивилизации, общества, образования, политики, экономики связан не только с решениями, которые принимаются сейчас, не только с выбором норм и целей.

#### **Без комментариев**

2002. *«В настоящее время цивилизация проходит очень крутой поворот. Меняются не только политические, экономические, социальные траектории отдельных стран, этносов, регионов, но и их исторические пути. Решения, которые принимаются сейчас, могут изменить сценарий развития, жизнь людей на много поколений вперед. Поэтому ключевой становится проблема выбора норм, целей, приоритетов, экономических, социальных, политических и иных технологий» [5].*

В большей степени, на наш взгляд, этот вопрос связан со степенью адекватности нашего представления об особенностях поведения, характера и этапов социально-информационной среды, в которой мы уже находимся, с возможностью учета ее истории и потенциальных возможностей путей развития этой среды, реализации на этой среде определённых сценариев. Для системы образования этот вопрос связан с выбором качественной характеристики, с тем, что выбирать, какую именно стратегию развития образовательной политики.

#### **Без комментариев**

1999. *«Нередко приходится слышать, что история в наши дни все ускоряет и ускоряет свой бег. И в этом случае сказанное относится не к изменению природы отдельных людей, а к изменению отношений между ними, возникшему в результате небывалого развития средств связи, которое привело к созданию глобальной коммуникационной сети» [6].*

Если считать, что цель первична, то на определённом этапе развития среды она, эта цель, может стать ограничением в реализации потенциальных возможностей этой среды, возможностей, о которых мы можем и не знать из-за того, что не всегда у нас самих есть возможность провести макроуровневый анализ динамики её изменения.

#### **Без комментариев**

*«Единственное, во что нельзя верить, — пишет Б. С. Кузин, — это в бессмысленность Вселенной» [7]. А смысл Б. С. Кузин уверенно связывает с категорией цели. Так человек, ставя перед собой цель, видит смысл жизни в достижении этой цели.*

2003. *«Если эволюция Вселенной происходит целесообразно, то появление человека можно рассматривать в качестве такой цели» [8].*

*Антропный принцип, сформулированный в 1978 г. Картером, гласит: «Вселенная должна быть такой, чтобы на некотором этапе эволюции ее параметры допускали существование наблюдателей» [9].*

И, наконец, вопрос изменения стратегии, сценария развития цивилизации, общества, системы образования связан с явлением согласованности или рассогласованности скоростей процессов, характеризующих субъектов, которые задействованы на определенной стадии изменения среды, т. к. именно согласованное взаимодействие обеспечивает целостность. К этому необходимо добавить, что подобной средой является и внутриличностный мир человека. Слова Гёте, написанные им более 100 лет назад, приобретают сегодня удивительную актуальность: «Когда целое вполне обнаруживает себя, оно указывает на всё остальное, и в этом понимании лежит величайшее дерзновение и величайшее смирение» [10].

Для системы высшего образования такая постановка вопроса выдвигает на первое место наличие в деятельности человека степени сформированности и возможности развития специальной способности изменять скорость своих ментальных, внутриличностных, поведенческих процессов, изменять её в нужный момент, в ту или иную сторону, т. е. ускорять или замедлять, согласуясь с обстоятельствами и стратегиями. Соответственно возникает и задача уметь определять эти скорости вне и внутри себя, идентифицировать себя целостного с целостностью социума. И всё это требует от человека сочетания с умением «ориентироваться во времени и пространстве», видеть существующую композицию и создавать свою. С одной стороны, это скорости уже происходящих вокруг нас и внутри нас процессов разного уровня — информационных, поведенческих, эмоциональных, смысловесущих, биологических, органических и неорганических, временных и пространственных или то и другое вместе и т. д. С другой — это скорости наших мыслительных (ментальных) и внутриличностных процессов, что и определяет принимаемые решения и степень их срабатывания.

При этом, если мыслительные процессы совершаются на определенной скорости (имеется в виду достижение большой скорости за счёт

изменения информационной ёмкости оперируемой мыслительной единицы и достижение гибкости за счёт специфического умения «сложить и разложить», синтезировать и перестроить создаваемую смысловую структуру из единиц разного уровня информационной ёмкости, а также умения создать смысловое поле, поток или перейти с одного уровня на другой), то, оказывается, снижается тормозящая роль сознания, т. к. включаются другие формы и уровни контроля за принимаемыми решениями.

Это связано с тем, что в условиях высокоскоростных информационно- и смыслоёмких мыслительных процессов достигается такое качество процесса и событий, которое само исключает негативный характер возможного решения. Как известно, контроль как функция сознания обладает значительно меньшей скоростью и поэтому на определённом уровне информационной ёмкости и скорости мыслительных процессов происходит отрыв от сознательного контроля из-за разности скоростных и ёмкостных характеристик. В этом случае функцию контроля берёт на себя качество высокоскоростного и высокоёмкостного гибкого мыслительного процесса.

#### **Согласованность / рассогласованность**

*Вероятно, эти понятия и представления созвучны тому, что Р. Баранцев называет «соразмерность». По мнению автора, «...целостность пропадает, когда нарушается соразмерность компонент системной триады...» [11].*

В новых информационных условиях, характеризующих XXI в., возрастает потребность личности в формировании и развитии специфической ментальной способности и умениях, которые связаны с возможностью скачкообразного изменения (увеличения) скорости путем перехода к определённым образом организованному смысловому уровню мыслительных процессов, создания и распознавания личностью не только и не просто внешнего знания, но и своего собственного, себя самоё. Обучение специфическим навыкам такого перехода осуществлено нами в рамках разработанного проф. И. Ершовой-Бабенко метода «Создающая Сила», имеющего личностно-ментально развивающий, психокоррекционный и лечебный эффекты. Работа в ходе обучения по этому методу приводит к значительному ускорению мыслительных процессов и скачкообразному переходу на более высокий уровень ускорения, оперирования высокоинформационно- и смыслоёмкими единицами.

Работа по исследованию, формированию и развитию таких специфических ментальных (смысловых) навыков показала, что при «повреждении» системы психической реальности

личности (послестрессовая потеря памяти, нервная анорексия, некоторые виды шизофрении, мокрая экзема, псориаз, язва желудка и проч.) и/или отдельных психических реакций в системе психической реальности личности, с помощью этих навыков удается вновь создать и таким путем включить цепь (сеть) психических реакций. При этом скорость «новых» реакций на много порядков превышает характерные скорости для психических реакций, текущих в норме [3; 12; 13].

Коротко практическую сторону вопроса можно проиллюстрировать на примере фрагмента работы с текстом, которая осуществляется следующим образом. В основу первого шага в методе положена трансформация принципа самоорганизации «выедание лишнего» — т. е. поиска и удаления лишнего или временное выведение «болезненного» смысла на периферию внимания.

Исходя из этого принципа, например, будем считать, что в лингвистическом тексте присутствуют слова, без которых мы в состоянии понять, о чём идет речь. Это так называемые «лишние» слова. Их количество индивидуально варьируется и у каждого человека бывает разным. Лишние слова в результате первого шага вычеркиваются.

Оставшиеся слова выписываются в столбик — это второй шаг. (Может существовать и промежуточный шаг 2а, заключающийся в том, чтобы просмотреть получившийся список из оставшихся слов и снова попытаться вычеркнуть лишнее, но теперь уже из столбика.) Договоримся эти слова считать смыслонесущими единицами, т. к. они, фактически, передают смысл всего текста.

Теперь создадим смысловую конструкцию из оставшихся смыслонесущих единиц, вершиной которой будет слово или словосочетание, обладающее соответствующим обобщающим смыслом, индивидуально выбираемое человеком. Таким образом, ситуация индивидуальна, т. к. у разных людей вершиной могут становиться разные смыслонесущие единицы. (Отметим, что этот момент близок к тринитарному подходу Р. Г. Баранцева, поскольку конструкция — условный треугольник — может вращаться, и его вершина может замещаться другой смыслонесущей единицей [11].) Возникает некоторая фигура, условно приближенная по виду к треугольнику. В дальнейшем она может становиться основанием тетраэдра. Это третий шаг.

Четвертый шаг (последний для данного фрагмента) состоит в том, чтобы нарисовать условный рисунок, выражающий смысл целостной конструкции.

Даже простые арифметические операции демонстрируют нам, на сколько в процентном



отношении изменяется количество слов, которыми оперирует наше мышление (память). Однако информационная ёмкость единицы существенно растёт. В итоге после некоторого периода тренировки остаётся приблизительно 3–7 % смысловесных единиц, что приводит к высвобождению 93–97 % энергии.

Результаты решения вопроса о методологии исследования психики человека как синергетического объекта, системы синергетического порядка с позиций постнеклассической науки [4;14] позволяют рассматривать мышление и организм как диссипативные системы, т. е. такие, которые способны создавать избыток свободной энергии, вещества и информации и использовать их для поддержания собственных функций. В нашем случае в результате применения метода «Создающая Сила», например, на уровне работы с текстом, возникает до 97 % высвобожденной энергии на каждом включённом уровне. Важно, что при этом действие механизма удаления лишнего включается и на других уровнях организма, психики. Это энергия, которую наша психика и организм могут направить на поддержание собственных функций. Вероятно, этим и объясняются психокоррекционный и психосоматический лечебные эффекты, имеющие место при использовании метода.

Отметим, что принцип удаления лишнего подразумевает вынесение на периферию внимания, а не разрушение чего-то. Поэтому в дальнейшем у человека при желании всегда есть возможность вернуться к тому, что было вынесено когда-то на периферию внимания и воспринять это по-другому, внести это в центральную область внимания своей личности. Таким образом, речь идет не о разрушении имеющегося, а о перераспределении энергии, затрачиваемой человеком на свои активные мысли.

На способность биофизических систем в определенных случаях функционировать в режиме гигантских усилителей специалисты давно обращают внимание как на отличительную особенность реальных процессов в отличие от искусственных, например, в вычислительном эксперименте. Сначала это были парадоксальные физические идеи и размерностные оценки, сделанные Э. Шредингером (1962), в работах М. Волькенштейна (1989) и его ученика Б. Белинцева по морфогенезу (1989; 1991), представителей Пушинской научной школы, биофизиков и специалистов по математическому моделированию в биологии и др. На организменном уровне в качестве примера такой способности рассматривается повреждение стенки кровеносного сосуда, когда включается цепь химических реакций, скорости которых на пять порядков превышают характерные скорости для реакций, текущих в норме.

### **Без комментариев**

2002. Г. Малинецкий обращает внимание, что наличие таких усилителей приводит к ряду очевидных особенностей подобных систем:

— весьма высокая избирательность и чувствительность к воздействиям определенного типа, иначе система просто не могла бы работать, если бы усиливалось слишком много сигналов. Может быть, с этим связаны эффекты сверхмалых концентраций и доз, аномальная чувствительность к изменениям солнечной активности, слабым электромагнитным и звуковым полям в определенных диапазонах;

— принципиальная роль нелинейных эффектов: любой сигнал после того, как он усилен до значительной величины, должен быть стабилизирован, ограничен, скомпенсирован;

— коллективные эффекты при наличии мощных механизмов положительной обратной связи приводят к тому, что явления, характерные для одного уровня организации материи, могут проявляться на другом. Типичный пример такого поведения — лазер, в котором законы квантовой механики, описывающие «в нормальных условиях» только динамику микрочастиц, определяют макроскопическое поведение [5].

Хотим подчеркнуть, что в ситуации резкого, скачкообразного изменения социальных и природных процессов (сред), ускорения информационных процессов как условий существования современного человека вопрос, в частности, для системы образования, оказывается, не ограничивается традиционным умением удерживать в памяти (выучивать, знать) и предъявлять учащимся на экзаменах, например, большие объемы знаний или делать с этими объемами что-то по известным правилам. В современном обществе резко возросла и потребность в увеличении скорости построения человеком своего адекватного, в т. ч. опережающе-прогностического поведения в условиях неожиданно изменившейся скачком и продолжающей быстро изменяться социальной (информационной, информационно-эмоциональной, информационно-ментально-эмоциональной) и природной действительности. Такая адекватность поведения — ментального, внутриличностного, социального — связана с наличием (возможностью) у человека на всех этих уровнях высокой скорости, необходимой, в том числе и современному учащемуся, как на уровне внешнего поведения, так и, пожалуй, еще более остро, на уровне своего внутреннего психического мира, внутриличностного поведения, общения с самим собой, для оценки, понимания и сохранения самого себя как личности, выработки и осознания своего места в мире и отношений с ним через определение собственных человеческих ценностей и ценностей мира как субъекта. В целом такое внешнее ускорение и несформированность специальных высокоскоростных мен-

тальных, внутриспсихических и поведенческих навыков современного человека, невозможность их включения при необходимости ведут к рассогласованию оценки себя внутреннего и себя внешнего, к неадекватности внутриличностных, поведенческих и социальных процессов. Это следует характеризовать как высокую степень нестабильности социума, его состояние крайней неравновесности. Таково же и состояние человека в нем, психики человека и его внутреннего (внутриличностного) мира.

Поэтому в поиске единых концептуальных оснований, концептуально-стратегической модели высшего образования исходим не из стремления создать «теорию всего», а из стремления к мировоззренческой гармонии нашего понимания человека и мира — отношения не только человека к миру и к человеку, но и мира к человеку и к миру. Речь идет о гармонии, основанной на принципах согласованности психического, биологического, социального и природного в человеке, в его поведении и развитии — ментального, информационного, эмоционального, социального, ценностного и целостного. В основании подобной согласованности возможна пентада: наука (информация) — общество (информация) — культура (информация) — природа (в том числе в широком понимании — Вселенная, Космос) — человек. Такая пентада включает в себя целый ряд триад как оснований для многогранника тетрад, синтезирующих наше мышление: наука — общество — природа, человек — природа — общество, человек — культура — общество, человек — наука — природа, человек — природа — культура. Это позволяет сначала в образовании, а затем и на других уровнях освободиться от бинарного стереотипа «как структуры, разделяющей, недостаточной для синтеза», опереться «на системную триаду с ее универсальной семантической структурой, осуществляющей объединение», осуществить «движение от целого к частям, от целостного метода к демонстрации общности законов в разных областях знания» [11]. Вслед за И. Пригожиным (1999) мы надеемся «обрести принципы согласованного «повествования», из которых следовали бы не только законы, но и события, что придавало бы смысл вероятностному возникновению новых форм как регулярного поведения, так и неустойчивостей» [6].

Для удобства дальнейшего рассмотрения вопросов концептуальных оснований модели высшего образования сказанное выражено в виде рабочей модели. Модельное представление включает несколько уровней деятельности человека. Уровень А символизирует внутренний психический мир личности (он, в свою очередь, многослойный и состоит из ментального, эмоционального, оценочно-позиционного и

других слоев). Уровень Б — проявление внутреннего мира личности в виде ее поступков по отношению к себе самому и к внешнему миру, к другим людям. Уровень В — проявление социального мира, в отношении с которым вступает человек как индивидуально, так и в группах, партиях, социальных объединениях и т. д. Уровень Г — проявление поступков в отношении природы (Космоса) и т. д.

Социально-культурологические последствия увеличения скорости социально-информационных процессов и сменяемости культурологических и ценностных норм к настоящему времени выражены в том, например, что стало невозможным, нецелесообразным сохранение определенных семейных традиций. Так, если раньше в семьях одежда, утварь передавались из поколения в поколение, то сегодня эта традиция потеряла смысл. Подчинение моде, а не целесообразности, привело и к изменению отношения к вещам — их теперь не стремятся сохранить для детей или внуков, а меняют на модную одежду, чтобы успеть за...

Даже это изменение не столь безобидно, как кажется на первый взгляд, поскольку оно в корне изменило ценностную позицию человека, т. е. его отношение к понятиям «ценность», «бережность», «сохранность». Небезобидность данного изменения связана с тем, что в мышлении людей закладывается общий механизм агрессивного отношения, который подсознательно переносится в жизнь, применяется человеком в дальнейшем уже не только к одежде.

Кроме того, сформировалось превалирование внимания к процессуальности, а не к ценности. В итоге внимание личности чаще направлено на новизну и возможность «вписаться» в ситуацию, чем на смысл, на существо этой ситуации и соответствие своим или определенным этическим нормам.

Наряду с этим отметим характерную для современного общества возможность высокой степени информированности населения, быструю сменяемость «истинности» научного знания, что изменило и социально-культурный статус модели (системы) «учитель — ученик», отношения в ней. Сегодня мы сталкиваемся с тем, что человек не успевает изменяться внутренне с той же скоростью, с какой изменяется социум.

Так, например, если первая научная революция датируется периодом жизни Исаака Ньютона (около 400 лет назад), вторая — концом XIX — началом XX вв. (около 100 лет назад), а третья — 80-ми гг. XX в. (около 30 лет назад), то нетрудно убедиться, что сменяемость картины мира, научных постулатов, подходов, транслируемых в системе образования с помощью модели «учитель — ученик», ускоряется в пропорции: 300 лет между 1-й и 2-й революциями, 70 лет — между 2-й и 3-й. Однако уже в

первые годы XXI в., приблизительно спустя 25 лет после объявления третьей научной революции, становится понятно, что цепочка «классическая (Ньютон) — неклассическая (XIX–XX вв.) — постнеклассическая (конец XX в.) наука» не позволяет науке сделать столь очевидно необходимый следующий, качественно иной шаг, не связанный с парадигмой классичности, неизменно проявляющей себя в каждом из трех перечисленных терминов. Назревает (если уже не созрела) четвертая научная революция. Приблизительно ускорение составляет 10 : 1. Скорость продолжает увеличиваться и, кроме того, количественный показатель сопровождается принципиальными качественными изменениями научных взглядов к началу XXI в.

В этих условиях одной из принципиально новых задач системы высшего и вообще образования становится не только обеспечение приобретения знаний, в т. ч. в больших объемах, но и формирование и развитие таких специфических навыков, которые обеспечивают способность к достаточно быстрому и гибкому изменению, созданию и достраиванию себя, своих знаний, навыков, мышления, личностных качеств и поступков в соответствии с изменяющимися условиями, при умении создавать, сохранять и уважать себя как личность. Это должны быть достаточно специфические навыки, которые требуют, в свою очередь, умения адекватно оценивать себя, свои знания и возможности, а также свое поведение не только по отношению к обществу (внешнее проявление себя в форме поступков), но и к самому себе. На потребность современной науки в принципиально новой «модели человека» указывают в последние годы попытки предложить такую модель [5].

#### **Без комментариев**

*2002. «Оказалось, что многие «модели человека», предлагавшиеся гуманитарными науками, неприменимы к нынешней реальности. ... здесь ... возникла потребность использовать арсенал и методiku естественных наук для анализа массового сознания, задач социальной психологии, социологии, анализа и прогнозирования индивидуального и коллективного поведения.*

*Однако человек оказался загадкой не только с социальной, но и с «технической» точки зрения. В частности, время срабатывания нервной клетки — нейрона — в миллион раз превышает время такта персонального компьютера. Скорость передачи информации в нервной системе также в миллион раз меньше, чем в электронной вычислительной машине. Кроме того, в отличие от элементов компьютера, нейроны нередко «выходят из строя за время службы», поэтому возникает сложная задача перезаписи информации с одних «носителей» на другие. Вместе с тем такая столь «несовершенная» и «ненадежная» система, как наш мозг, с легкостью справ-*

*ляется со многими задачами управления движением, поиска закономерностей, распознавания образов, принятия решений, которые ставят в тупик суперкомпьютеры...*

*Все это говорит о том, что мы в мозге и в компьютере, по-видимому, имеем дело с другими принципами восприятия, передачи, переработки, анализа информации» [5].*

В свете приведенной цитаты четко вырисовывается отличие того пути, с которым связан фрагментарно вышеописанный наш метод, т. к. в нём скорость мышления увеличивается за счет уменьшения количества единиц, которыми оперирует наш мозг, но при увеличении информационной ёмкости каждой из них. Однако ещё более важным является то, что можно, наконец, расстаться со страхом что-либо забыть, поскольку всё необходимое можно создать заново. Основным же стремлением является достигаемая целостность восприятия себя, окружающего мира и субъектно-субъектных отношений.

Сказанное непосредственно связано с коммуникативно-личностными навыками общения человека с самим собой, а не только с другими людьми, навыками, обладающими такими качествами, как не агрессивность, а продуктивность жизни, с созданием и сохранением себя как личности, своей жизни. Не случайно специалисты вынуждены признать, что «алгоритмы определения количественных характеристик хаоса, построения предсказывающих систем, извлечения динамики из ряда наблюдений достаточно “капризные”. Они требуют большой выборки весьма точных измерений предшествующих состояний объекта. Живые существа такими данными для обучения не располагают, поэтому неясно, как им удаётся эффективно ориентироваться в быстро меняющейся обстановке. Это особенно удивительно, когда предшествующий опыт невелик и ранее не было возможности действовать методом проб и ошибок. Другими словами, у нас возник класс задач, очень сложный для компьютеров (или по крайней мере, для разработчиков алгоритмов) и сравнительно легко решаемый биологическими объектами» [5].

Высокая скорость изменений привела к высокой степени и специфичности требований, предъявляемых социальной средой к человеку и выдвигаемых человеком по отношению к самому себе, чтобы соответствовать миру вокруг себя. Однако сформировавшийся режим «догонялки», гонка и непрекращающееся «совершенствование» себя и детей, себя в лице детей, всё чаще сопровождается обвинением себя в неспособности к чему-то, предъявлением претензий и обвинений к себе или к окружению, если что-то не получилось.

Все это, на наш взгляд, *характерные черты состояния*, в котором пребывают сегодня родители и дети, руководители и подчинённые, управленцы и преподаватели, а также многие другие члены общества.

*Продолжение следует*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрущенко В. П. Українська освіта: пошук нових стратегій мислення // Міжнар. синергет. читання пам'яті Іллі Пригожина. 12–13 грудня 2003 р. — К.: Тов. «Знання», 2003. — С. 21–22.
2. Мигдал А. Б. Физика и философия // Вопр. философии. — 1990. — № 1. — С. 5–32.
3. Запорожан В. Н. Интегративная антропология — основа философии, биологии и медицины // Интеграт. антропология. — 2003. — № 1. — С. 3–5.
4. Еришова-Бабенко И. В. Методология исследования психики как синергетического объекта: Монография. — Одесса, ОДЭКОМ, 1992. — 124 с.
5. Малинецкий Г. Г., Потапов А. Б. Современные проблемы нелинейной динамики // Синергетика: от прошлого к будущему. — М., 2002. — 360 с.
6. Пригожин И., Стенгерс И. Время, Хаос, Квант. — М.: Изд. группа «Прогресс», 1999. — 268 с.
7. Кузин Б. С. Из писем к А. А. Гурвич // Вопр. философии. — 1992. — № 5. — С. 166–190.
8. Баранцев Р. Г. Синергетика в современном естествознании // Синергетика: от прошлого к будущему — М., 2003. — 144 с.
9. Астрономия и современная картина мира. — М., 1996. — 248 с.
10. Свасьян К. А. Философское мировоззрение Гёте. — Ереван, 1983. — 183 с.
11. Баранцев Р. Г. К целостности диалога // Культура XXI: диалог и сотрудничество. — Владивосток, 2000. — С. 26–28.
12. Еришова-Бабенко И. В. Исследование влияния агрессивности информационно-эмоциональной среды (нервная анорексия) // Укр. вісн. неврології. — 2002. — Т. 10, вип. 1 (30). Дод.: Матеріали II Нац. конгр. неврологів, психіатрів та наркологів України. — С. 81–82.
13. Еришова-Бабенко И. В. Проблема экологии психики в условиях агрессивности информационно-эмоциональной среды. Психосинергетическая концепция // Там же. — С. 81.
14. Еришова-Бабенко И. В. Психосинергетика в контексте истории развития // Практ. філософія. — 2001. — № 3. — С. 161–174.

**UDK 159.942.3:572**

**Mirko Wischke**, doctor der Philosophie, professor

**DIE „SPRACHE DER DINGE“.**

**ADORNO ÜBER KULTUR, BEGRIFFE UND RHETORIK**

*Martin Lüter Universität, Halle-Wittenberg, Deutschland*

**УДК 159.942.3:572**

**Мірко Вішке**

**«МОВА РЕЧЕЙ»: Т. АДОРНО ПРО КУЛЬТУРУ, ПОНЯТТЯ І РИТОРИКУ**

*Університет Мартіна Лютера, Халле Віттенберг, Німеччина*

Питання мови розглядається в антропологічній та культурологічній перспективі. Автор з'ясує, чи можна взагалі говорити про «мову речей», якщо сама людина дає імена речам і визначає їх через поняття, чи не перетворюються ці імена і поняття у надто людські та суб'єктивні. Тема, яка розглядається, входить у коло інтересів відомого представника франкфуртської школи філософів Т. Адорно. Аналізуючи його ідеї, автор відзначає деструктивну та всепоглинаючу роль масової культури та культурної індустрії, що не залишає людині можливості жити й діяти за межами структур, які вона нав'язує.

**Ключові слова:** «мова речей», поняття, риторика, масова культура, культурна індустрія.

**UDC 159.942.3:572**

**Mirko Wischke**

**LANGUAGE OF THINGS: T. ADORNO ABOUT CULTURE, IDEAS AND RHETORIC**

*The Martin Luther University, Halle-Vithenberg, Germany*

The article discusses the problem of language in the anthropological and cultural perspective. It is investigated possibilities of the „language of the things“ in the human situation — name and ideas of things are too subjective and closely connected with the human existence. The theoretical basis of the proposed work is the theme of the representative of the philosophy T. Adorno. Destructive, universal, absorbed role of the mass-culture and cultural industry is discussed from point of view of approaches of a famous German thinker. Therefore people have no chance to be free from structures of cultural industry.

**Key words:** language of the thing, ideas, rhetoric, mass-culture, cultural industry.

Das Thema meines Aufsatzes — Sprache der Dinge“ — mutet provokant und rätselhaft an. Gibt es überhaupt eine „Sprache“ der Dinge? Was ist mit dieser Sprache gemeint? Sind es die Worte und Begriffe, mit denen wir die Dinge bezeichnen und ihnen einen Namen geben? Wenn wir aber den Dingen Namen geben und mit Begriffen bezeichnen, sind es dann nicht *unsere* Worte und Begriffe, nicht aber die der Dinge? Geht es also in unserer Sprache gar nicht um die Dinge? Ist diese Folgerung richtig, warum gebraucht Adorno dann die Formulierung von der „Sprache der Dinge“ [1, 96]? Und noch eine weitere Frage drängt sich unweigerlich auf: Ist ein solches Thema, wie die „Sprache der Dinge“, überhaupt von Bedeutung für die zentralen Problemfelder Adornos: Kulturindustrie, moderne Kunst und die Unmöglichkeit eines richtigen Lebens?

Es sind nicht allein diese Probleme, die zu der Frage drängen, welchen Sinn es hat, von der „Sprache der Dinge“ zu sprechen. Adorno selbst scheint nicht frei von Zweifel zu sein, ob eine solche Formulierung überhaupt sinnvoll ist, wenn er seiner Überzeugung Ausdruck verleiht, dass die Sprache der „Substanz nach gesellschaftlicher Ausdruck“ [2, 292] ist. Daraus folgt, dass die Sprache offenkundig der menschlichen Kommunikation, der Mitteilung und der Verständigung dient. Ob in der Sprache Dinge zu Worte kommen oder nicht, scheint vollkommen irrelevant zu sein. Lässt sich daraus der Schluss ziehen, der in einer der eben gestellten Fragen bereits enthalten ist, die Frage nämlich, ob es in der Sprache überhaupt nicht um die Dinge selbst geht.

### **I. Die ‚Unausweichlichkeit‘ der Kulturindustrie**

In der Tat ist das eine These Adornos, die sich im Kapitel über Kulturindustrie in der „Dialektik der Aufklärung“ findet. Dem kundigen Leser muss diese Äußerung verwundern, da es in diesem Kapitel um vieles andere, nur nicht um die Sprache zu gehen scheint, geschweige denn um die These von der ‚Sprache der Dinge‘. Was dieses Kapitel charakterisiert, scheint der kulturkonservative Grundton zu sein, den Adorno beispielsweise in der Behauptung zum Ausdruck bringt, dass der „Gesamteffekt der Kulturindustrie ... der einer Anti-Aufklärung“ [3, 69] ist. Laufen Anti-Aufklärung und Kulturkonservatismus letztlich wirklich auf das Gleiche hinaus?

Wie berechtigt diese Frage ist, offenbart eine Textstelle, in der Adorno das Neuartige an der Massenkultur als ‚Unausweichlichkeit‘ charakterisiert, und zwar im 1944 zusammen mit dem Komponisten Hanns Eisler verfassten Buch „Komposition für den Film“; darin heißt es: „Massenkultur ... ist (im Laufe der letzten Dezennien) lediglich monopolistisch erfasst und durchorganisiert worden. Dadurch gewinnt sie aber einen ganz neuen Aspekt: den der Unausweichlichkeit“ [4, 31]. Auch wenn Adorno später nicht mehr von Massenkultur, sondern von Kulturindustrie spricht, so hat er den Gedanken von der Unausweichlichkeit der Kulturindustrie nicht preisgegeben. Was aber besagt dieser Gedanke? Die Antwort lautet: Der Einfluss der Kulturindustrie ist allgegenwärtig, man kann sich ihm nicht entziehen, ist ihm schutzlos ausgeliefert; industrielle

Massenkultur ist allgegenwärtig. Warum jedoch lässt Adornos Verweis auf die Unausweichlichkeit der Kulturindustrie seine Kritik an diesem Phänomen in einem anderen Licht erscheinen, als den der konservativen Kulturkritik? Und vor allem: Was ist die Ursache dieser Unausweichlichkeit?

Hinter Adornos Behauptung, dass die „Ordnungsbegriffe“, die die Kulturindustrie „einhämmert, ... allemal solche des status quo“ sind, verbirgt sich eine Annahme, die der „kategorische Imperativ der Kulturindustrie“ illustrieren soll. Dieser Imperativ „lautet: du sollst dich fügen, ohne Angabe worin; fügen in das, was ohnehin ist, und in das, was, als Reflex auf dessen Macht und Allgegenwart, alle ohnehin denken“ [3, 67]. In dieser Formulierung scheint das theoretische Hauptaugenmerk Adornos auf das gerichtet zu sein, was man mit Axel Honneth als ‚sozialintegrative Funktion‘ der Kulturindustrie bezeichnen könnte. Der Begriff der Sozialintegration bringt jedoch nicht deutlich genug zum Ausdruck, um was es Adorno m. E. bei seiner Analyse der Kulturindustrie im Grunde genommen geht. Denn mit sozialer Integration verbindet sich die Vorstellung, dass die Kulturindustrie gleichsam in eine Leerstelle rückt, die vorher möglicherweise religiöse Riten ausfüllten. In diesem Sinne wäre Kulturindustrie so etwas wie ein soziales Band, das die Gesellschaft zusammenhält.

In dieser Weise ließe sich Adorno verstehen, wenn er betont, dass die Kulturindustrie die menschlichen Subjekte in ein soziales Gefüge presst und integriert, d. h. anpasst und einbindet, das ihnen immer wieder neu Unrecht und Leiden zufügt. Die Integration erfolgt nicht mittels Gewalt, auch nicht in Form einer ideologischen Verblendung, sondern vollzieht sich auf subtilere Weise: in der Form nämlich, dass die gegenwartsgebundenen Sachzwänge zum Handeln als die unvermeidlich einzigen Handlungsmöglichkeiten angesehen werden. Die Menschen fügen sich dem sozialen Gefüge nicht wider Willen, sondern bereitwillig, weil sich ihnen keine andere Möglichkeit eröffnet. Was Adorno als Anti-Aufklärung der Kulturindustrie brandmarkt, ist die Absolutsetzung der Gegenwart, die Verdeckung anderer Handlungsmöglichkeiten als die, die gegenwärtige Sachzwänge uns aufnötigen und als unausweichlich darstellen. In Adornos Worten: Die Kulturindustrie ist eine „Photographie des sturen Daseins“ [6, 174].

Aus dieser Charakteristik zieht Adorno den Schluss, dass die Kulturindustrie die Gegenwart gleichsam verewigt, und zwar in ihrer eigentümlichen Verfassung als ein ‚stures Dasein‘. ‚Stur‘ ist das Dasein, weil es unerschütterlich, unnachgiebig, unnachsichtig ist: Unererschütterlich, weil es keinen Ausweg gibt, den andere Daseinsweisen uns aufzeigen könnten; unnachgiebig, da der Fortschritt von der Vergangenheit in die Gegenwart im Rückblick als eindimensional erscheint und somit keinen Zweifel an diesem Dasein als der einzigen Möglichkeit lässt; und schließlich unnachsichtig, weil es auch jene Individuen, die unzufrieden mit ihrem Dasein sind, auf vergnügliche Weise in dieses Dasein integriert werden. Indem die Kulturindustrie die ‚Sturheit‘ des

Daseins gleichsam fotografiert, nimmt ein solches Dasein unweigerlich den Charakter des Verhängnisses an: man kann nichts dagegen tun; es ist uns bestimmt, so und nicht anders handeln und leben zu können; wer an Alternativen denkt, geht an den harten Sachzwängen vorbei, mit denen wir unweigerlich konfrontiert sind, ob wir es wollen oder uns dagegen sträuben.

Adornos These, dass die „ganze Welt ... durch den Filter der Kulturindustrie geleitet“ [6, 150] wird, geht jedoch nicht in solchen Erklärungen auf. Denn es bliebe immer noch die Möglichkeit des aufbegehrenden Denkens, das ein solches Verhängnis nicht un widersprochen hinnimmt. Diese Möglichkeit unterbindet aber die Kulturindustrie in Adornos Analyse. Auf die Frage, warum man der Kulturindustrie unausweichlich ausgeliefert ist, gibt der Abschnitt eine indirekte Antwort, der bei einer ersten Lektüre nur schwer in einen Zusammenhang mit dem Phänomen der industriellen Massenkultur zu bringen ist: jene Ausführungen nämlich, in denen Adorno das Thema der Sprache aufgreift, genauer: die Reduktion der Sprache auf Mitteilung. — Inwiefern ist Sprache reduziert, wenn sie die Funktion von Mitteilungen wahrnimmt? Welcher Bestandteil der Sprache geht verloren?

Eine vorläufige Antwort auf diese Fragen erhalten wir, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass es bei Mitteilungen um Sachverhalte geht, die anderen berichtet werden sollen: Die Sprache ist das Werkzeug der Mitteilung des Gemeinten im Medium der Stimme. Zum Vorgetragenen rückt das Wort in ein sekundäres Verhältnis; für das Gedachte, das anderen mitgeteilt werden soll, sind die Worte ein bloßes Zeichen, durch die das Bezeichnete, der Gedanke oder ein Sachverhalt in den Blick gerückt wird. Sprache ist ein Mittel, die Gegenstände *allgemein* zum Ausdruck zu bringen, um sie anderen Personen mitzuteilen.

Neben diesen Aspekt gibt es einen weiteren, nicht minder wichtigen: die Wahrheitsunterstellung der Mitteilung. Mitgeteilt können Sachverhalte nur in der Weise werden, dass sie glaubhaft sind. Das sind Sachverhalte unter der Voraussetzung, dass sie evident und der Wirklichkeit entsprechend dargelegt werden. Etwas in dieser Weise mitzuteilen suggeriert, die Dinge verhielten sich in *Wirklichkeit* so, wie die Sprache der Mitteilung sie wiedergibt. Was als Tatsache und Evidenz erscheint, kann genauso gut der Gegenstand einer strittigen Bewertung sein. Die Sachverhalte, die in einer Mitteilung zu Worte kommen, werden aus einer konkreten Sichtweise, aus einer besonderen Perspektive vorgetragen. Ebenso könnten sie auch in einer anderen Weise vorgetragen werden. Adorno meint hierzu: „Je vollkommener ... die Sprache in der Mitteilung aufgeht, je mehr die Worte aus substantiellen Bedeutungsträgern“ [6, 192] zu Übermittlern des Gemeinten werden, desto mehr trennen sich Wort und Bedeutung, Wort und Gehalt voneinander. Durch diese Trennung erscheint das Wort als zufällig und seine Zuordnung zum Gegenstand als willkürlich.

Was aus dieser Entwicklung folgt, geht aus diesem Zitat nur undeutlich hervor. Offenbar ist Adorno überzeugt, dass das Verständnis von Sprache als Mitteilung voraussetzt, in der Sprache lediglich ein Instru-

ment des Denkens zu sehen. Daraus würde folgen, dass Denken auch ohne Sprache möglich ist. Demgegenüber scheint Adorno von der Prämisse auszugehen, dass die Sprache dem Denken insofern vorausgeht, als es das notwendige Element eines jeden Denkens ist. Wird hingegen das Wort lediglich als ein Name und Zeichen aufgefasst, subsumieren wir den Sachverhalt unter Begriffe, ohne zu erkennen, dass unser Denken der Spur des Sprache und des Wortes folgt, die mit ihren Metaphern und Bildern die Bahnen des Denkens zualtererst erschließen. Vor dem Hintergrund dieser Betrachtungen könnte Adornos These, dass das „Band zwischen sedimentierter Erfahrung und Sprache“ [6, 195] durchschnitten ist, so verstanden werden, dass das Denken kein Subsumieren ist, sondern ein Suchen nach Worten für das, was man verstehen will. Darum geht es jedoch bei der Mitteilung nicht, setzt sie doch voraus, dass das, wovon die Mitteilung berichtet, bereits bekannt und verständlich ist.

Diese Überlegung verdeutlicht noch einmal anschaulich, was im ersten Aspekt — dem allgemeinen zum Ausdruck bringen von Gegenständen und Sachverhalten zum Zwecke der Mitteilung — Adornos Kritik zu Grunde liegt: der Gleichsetzung der Sprache von den in der Mitteilung ausgesagten Sachen und Sachverhalten. Gegenüber dem Wort abstrahiert die mitteilende Aussage von allem, was nicht ausdrücklich in ihr ausgesagt wird und was sich nicht in dieser Aussage offenbar macht. Durch die Fixierung auf Aussagen über das uns jeweils Gewärtige und Gegenwärtige wird die Sprache in die Ebene des nur Vorhandenen zurückdrängt.

Halten wir an dieser Stelle inne und überblicken das bisher Gesagte, so lässt sich festhalten, dass wir zwar eine Antwort auf die Frage erhalten haben, welche Gründe Adorno bewegen, bei der Mitteilung von einer Reduktion der Sprache auszugehen. Welcher Bestandteil der Sprache verloren geht, bleibt jedoch vorerst unklar. Ebenso klärungsbedürftig bleibt, in welcher Weise der Zusammenhang zwischen der Reduktion der Sprache und der Kulturindustrie mit Adorno zu denken ist. Und die Vermutung, die Unausweichlichkeit der Kulturindustrie sei in der Reduktion der Sprache auf Mitteilung zurückzuführen, bleibt nur eine vage Idee, keine begründete Annahme. Diese offenen Fragen machen es schwer, im Abschnitt über Sprache eine der zentralen Stellen in Adornos Analyse der Kulturindustrie zu erblicken.

Um eine Antwort auf diese Frage zu erhalten, sind wir genötigt, uns systematisch voranzutasten, d. h. wir müssen uns zunächst erst einmal vergewissern, welche Dimension Adornos Behauptung umfasst, die Sprache verkümmert, wenn sie sich darauf beschränkt, Mitteilungen zu machen. Bislang haben wir lediglich erfahren können, dass Adornos Überlegungen zur Sprache am Ende des Kulturindustrie-Kapitels der „Dialektik der Aufklärung“ von zwei Annahmen ausgeht: 1. Denken vollzieht sich in Sprache und 2. die Dinge sind in Wirklichkeit nicht wirklich so, wie das sprachliche Bild sie wiedergibt und darstellt. Die zweite Annahme ist erk-

lärungsbedürftiger als die erste. Dass das Denken ohne Sprache schwierig ist, dürfte zu der Erfahrung all jener gehören, die einmal nach Worten für ihre Gedanken gesucht. Auch wenn diese Annahme plausibler sein mag als die Vorstellungen, dass unsere Worte die Dinge, die sie doch benennen sollen, nicht wirklich erfassen, so ist die These von der Sprache als einer notwendigen Voraussetzung des Denkens deshalb noch nicht richtig verständlich geworden.

In den „Minima Moralia“ findet sich eine Reflexion, mit der Adorno nicht nur seine Erörterungen zur Sprache aus der „Dialektik der Aufklärung“ erneut aufgreift, sondern auch den Gedanken vertieft, dass das Denken und die Sprache untrennbar miteinander verbunden sind. Ich beziehe mich auf den Abschnitt 50 der „Minima Moralia“, wo Adorno es als eine Zumutung bezeichnet, von einem Schriftsteller zu fordern, dass er seine Gedanken in eine Sprache darzulegen hat, die jedermann klar und verständlich ist. Lassen sie mich die Stelle zum besseren Verständnis zitieren: „Die Aufforderung, man solle sich der intellektuellen Redlichkeit befleißigen, läuft meist auf die Sabotage der Gedanken hinaus. Ihr Sinn ist es, den Schriftsteller dazu anzuhalten, alle Schritte explizit darzustellen, die ihn zu seiner Aussage geführt haben, und so den Leser zu befähigen, den Prozeß nachzuvollziehen und womöglich ... zu duplizieren. Das arbeitet nicht nur mit der ... Fiktion der ... allgemeinen Kommunizierbarkeit eines jeden Gedankens, sondern ist auch falsch als Prinzip der Darstellung selber“ [2, 99]. Dieser Zumutung hält Adorno entgegen, dass der Wert eines Gedankens sich an seiner Distanz von der Kontinuität des Bekannten misst, hingegen der Wert eines Gedankens mit der Herabsetzung dieser Distanz ‚objektiv‘ abnimmt.

Adornos Kritik an die gegen den Schriftsteller gerichtete Aufforderung, seine Schritte möglichst explizit, d. h. nachvollziehbar zu machen, um den Leser in die Lage zu versetzen, die Überlegungen des Autors gedanklich nachvollziehen zu können, scheinen trivial anmutenden Fragen zu provozieren: Warum sollte der Autor dem Leser verweigern, Einblick in seine Gedankengänge zu nehmen? Was hindert den Autor daran, in seinen Ausführungen ein gewisses Maß an Rücksicht auf den Leser zu üben? Will er nicht von seinem Leser verstanden werden? Wie kann Adorno behaupten, dass die „Aufforderung, man solle sich der intellektuellen Redlichkeit befleißigen“, d. h. in einer jedermann verständlichen Sprache schreiben, „auf die Sabotage der Gedanken“ [2, 99] hinaus läuft? Welche Überlegungen bewegen Adorno, nicht nur zu bestreiten, dass dem Autor eine solche Aufgabe überhaupt zumutbar ist, sondern es auch als ein falsches Darstellungsprinzip zu bezeichnen, das von der „Fiktion ... der Kommunizierbarkeit eines jeden Gedankens“ [2, 99] ausgeht? Gibt es Gedanken, die unkommunizierbar sind?

Auf diese Fragen soll im folgenden nach Antworten gesucht werden, und zwar ausgehend von der Annahme, in diesen Antworten das Problem hinreichend erklären zu können, warum die industrielle Massenkultur unausweichlich, d. h. unentrinnbar ist. Dabei interes-

sieren mich zunächst diejenigen Überlegungen, die Adorno zu der These bewegen, dass die Fiktion der uneingeschränkten Kommunizierbarkeit der Gedanken ihren „sachlich angemessenen Ausdruck“ hemmt — eine These, die radikalisiert in der Formulierung zum Ausdruck kommt, dass der Wert eines Gedankens „sich an seiner Distanz von der Kontinuität des Bekannten“ [2, 99] misst. Erinnern sie sich an Adornos These aus der „Dialektik der Aufklärung“, wonach die Sprache suggeriert, sie gebe die Dinge so wieder, wie sie in Wirklichkeit seien, so haben sie den Leitfaden meiner folgenden Darlegungen, die mit der Frage beginnen, was unter Distanz im Hinblick auf die Darlegungsmöglichkeit von Gedanken zu verstehen ist.

## II. Begriff und Erkenntnis

Ist „Sprache ... der eigenen objektiven Substanz nach gesellschaftlicher Ausdruck“ [2, 292], wie aus den „Minima Moralia“ zu erfahren ist, könnte Adornos Rede von der Fiktion der Kommunizierbarkeit eines jeden Gedankens so verstanden werden, dass zur banalen Praxis des Sprachgebrauchs, in dem sich gewöhnlich Kommunikation vollzieht, auf Distanz zu gehen ist, um nicht Gefahr zu laufen, komplexen Gedankengängen ihre Schärfe und Substanz zu rauben. „Texte, die ... jeden Schritt ängstlich nachvollziehen, verfallen ... unweigerlich dem Banalen“ [2, 99], lautet Adornos Fazit, das er an Georg Simmel illustriert: „Die Schriften Simmels etwa kranken allesamt an der Unvereinbarkeit ihrer aparten Gegenstände mit der peinlich luziden Behandlung“ [2, 100]. Die Transparenz der logischen Genesis seiner Gedanken erkaufe Simmel mit der Redundanz kategorialer Formen, in denen seine scharfsinnigen Gedanken und Analysen erstarren und verloren gehen würden.

Bei einer ersten Lektüre dieser Zeilen entsteht der Eindruck, dass Adornos Urteil — das ich nicht kommentieren will — von dem Gedanken auszugehen scheint, dass der jeweils behandelte Sachverhalt einer ihm typischen sprachlichen Darstellung bedarf. Welche Herausforderung darin für den Autor liegt, lässt sich daran ermessen, dass der Sinn von Worten, der ihnen in der sprachlichen Mitteilungspraxis widerfährt, das Material des Schriftstellers ausmacht, an dem er durch die positive wie negative Valenz (Wertigkeit von Verben) der Sprache gebunden ist, um eine ihm selbst nicht völlig transparente, weil in einem Geflecht von Vorurteilen, Anschauungen, Selbstkorrekturen, Voraussetzungen und Übertreibungen gemachte Erfahrung zu artikulieren. Der Sprachgebrauch stellt den Vorgang alltäglicher vorwissenschaftlicher Lebenspraxis dar, auf den der Schriftsteller angewiesen zu sein scheint, wenn er verstanden werden will. Geht er zu dieser Praxis auf Distanz, mindert sich das Risiko, dass seine Gedankenwerkstatt voll von umgangssprachlich verengten und entstellten Sprachformen ist, jedoch hat diese Abkehr ihren Preis. Denn „beim Ausdruck auf die Sache schauen, anstatt auf die Kommunikation, ist verdächtig: das Spezifische, nicht bereits dem Schematismus Abgeborgte erscheint rücksichtslos, ein Symptom der Eigenbrötlerei, fast der Verworrenheit“ [2, 128]. Obwohl es in den „Minima Moralia“ wiederholt Hinweise Adornos gibt, in denen er

auf diese Gefahr aufmerksam macht — mit der er mehr zu kokettieren als sie zu fürchten scheint -, lässt sich das, was er unter Distanz im Hinblick auf die Darlegungsmöglichkeit von Gedanken versteht, nicht mit diesem Aspekt ausloten.

In welche Dimension Adornos Verweis auf die Notwendigkeit der Distanz reicht, lässt sich erahnen, wenn er in der „Negativen Dialektik“ betont, dass das Objekt der Sprache weder „reine Faktizität“ [5, 189] noch ein bloßes Denkprodukt ist. Auf diese Dimension macht die Sprachtheorie aufmerksam, die Adorno mit Horkheimer in der „Dialektik der Aufklärung“ entwirft; deren zentraler Kern besteht in der These, dass Sprache in dem Maße ‚verdinglicht‘ wird und ‚verdinglichend‘ ist, wie sie in Bezeichnung und Klassifikation von Gleichbleibendem überzugehen beginnt. Was Gedanken mittels Sprache zum Ausdruck bringen wollen, verhindert eine Schranke, die nicht hintergebar ist, da nicht die Willkür menschlicher Subjekte einer angemessenen Artikulation von Sachverhalten im Wege steht, sondern die volle Erkenntnis der Dinge bereits an der Sprache selbst zu scheitern scheint. In diesem Sinne betont Adorno, dass die „Erkenntnis, die den Inhalt will, ... die Utopie“ [5, 66] will, und dass die „Utopie der Erkenntnis“ darin besteht, „das Begrifflose mit Begriffen aufzutun“ [5, 21]. Was unter einer ‚Sprache der Dinge‘ zu verstehen ist, wenn bereits an der Sprache selbst die volle Erkenntnis der Dinge scheitert, bleibt nach wie vor unklar.

Folgt aus dieser Feststellung für unsere Frage, dass Gedanken eigentlich unkommunizierbar sind, da Worte nicht hinreichend erfassen können, was sie zum Ausdruck bringen sollen? Darauf scheint der Hinweis auf das *Begrifflose* am Begriff hinzuweisen, das sich der begrifflichen Vorstellungskraft entzieht und allein negativ bestimmbar ist als das, was über den Begriff hinausweist und jenseits des begrifflich Zugänglichen und Erkannten liegt. Unbefriedigend bleibt diese Folgerung, wenn man sie mit der Prämisse der Sprachtheorie der „Dialektik der Aufklärung“ konfrontiert. Wenn keine genaue Entsprechung zwischen Wort und gemeinter Sache existiert, bleibt unklar, wie mittels Begriffe erfahrbar werden soll, was nichtbegrifflicher Natur ist.

Oder muss die Folgerung lauten, dass Gedanken kaum in Worte zu fassen sind, da sie eine oszillierende Bedeutungsbreite besitzen, die einen Gedanken mitteilbar zu machen waghalsig werden lassen? Das scheint der Verweis auf den *Inhalt* der Erkenntnis nahe zu legen, den die sprachlich-begriffliche *Form* der Erkenntnis insofern entgegen steht, als die Sprache unserem Denken vorausliegt. Die Sprache hat Einfluss auf unser Denken; der Mensch macht sich mit der Sprache eine Vorstellung von der Welt, die er dann *als* Meinung über die Welt ratifiziert, sobald er in der Sprache redet und denkt. Ist keine genaue Entsprechung zwischen Wort und gemeinter Sache anzunehmen, bleibt unklar, gemessen an welchen Kriterien von einer gedanklichen Einsicht überhaupt die Rede sein kann.

Die Überlegung, die Adorno zu seiner Feststellung vom utopisch anmutenden Unterfangen der Erkenntnis führt, ist bereits dem jungen Hegel nicht fremd

gewesen, der Kants Annahme kritisiert, dass „in allen *Subsumtionen* eines Gegenstandes unter einen Begriff ... der Begriff ... dasjenige enthalten (muss), was in dem darunter zu subsumierenden Gegenstände vorgestellt wird“ [12, A 137]. Wenn der Begriff bereits enthält, was der Erkenntnisgegenstand in unserer Vorstellung darstellt, verstellen die Begriffe die wirkliche Erkenntnis dessen, was uns sinnlich gewiss zu sein scheint, anstatt sie zu ermöglichen; was wir eine Erkenntnis der Dinge nennen, beruht auf allgemeine Vorstellungen, die uns die Begriffe vermitteln. Adorno scheint Hegels Bedenken zu teilen, verweist er doch darauf, dass der Begriff der Illusion erliegt, die Sachverhalte, die er zum Ausdruck bringen soll, als Festes und Beständiges zu hypostasieren, d. h. als das, was die Sachverhalte an sich gar nicht sind.

Adornos Feststellung, der Begriff hypostasieren seine eigene Form gegenüber den Inhalten, erinnert nicht nur an Hegels Beobachtung einer durch die Reflexion fixierten Entgegensetzung von Begriff und Sachverhalt als jeweils für sich bestehende Bereiche, sondern auch an Platons Einsicht in die innere Verkehrungstendenz, mit der das Wort, der Begriff, die Einsicht und die Veranschaulichung sich selbst zur Geltung zu bringen versuchen, anstatt hinter dem, was sie gegenwärtig machen sollen, zu verschwinden. Platon bezeichnet dies als die Schwäche der Sprache (*Logoi*): sich gleichsam vor das zu drängen, was sich in ihnen zeigt. Wort, Begriff, Einsicht und Veranschaulichung neigen dazu, sich als das geltend zu machen, was sie für sich sind, weil sie alle auch ein Sein für sich selber haben, durch das sie sich von dem unterscheiden, was sie als die Sache darstellen. Aus dieser Differenz erklärt sich nicht nur für Platon, sondern auch für Adorno, warum die begriffliche Erkenntnisleistung nicht darin besteht, einen Zugang zu den Dingen, wie sie wirklich sind, zu ermöglichen. Andere Autoren, wie Gadamer, ziehen aus dieser Einsicht den Schluss, dass in der Sprache, wo das Wort nicht wie ein Zeichen auf etwas anderes verweist, es nicht darum geht, die Dinge so zu erkennen wollen, wie sie wirklich sind.

### III. Sprache und Denken

Weder zieht Adorno einen ähnlichen Schluss wie Gadamer — auch wenn er bestreitet, dass die Sprache ein bloßes Zeichensystem für Erkenntnisfunktionen ist — noch ist er wie Nietzsche überzeugt, dass die Sprache es uns prinzipiell verwehrt, die Dinge als das zu erkennen, was sie an sich sind. Adorno bescheinigt zwar Nietzsche, als einziger dagegen aufbegehrt zu haben, dass die „Invarianz des Begriffs ... mit der Unveränderlichkeit des Seins an sich“ [7, 27] zu rechtfertigen ist. Aber er teilt nicht Nietzsches Ansicht, wonach die Wahl zwischen bloßem ‚für-Wahrhalten‘ und wirklicher Erkenntnis insofern keine Alternative ist, als davon auszugehen ist, dass es keine Erkenntnis der Wahrheit im eigentlichen Sinne gibt. Der Mensch hat keinen Zugang zu den Dingen, wie sie wirklich sind — eine Verlegenheit, die er laut Nietzsche mit der Sprache bewältigt, in der sich jedoch nicht die Bezeichnungen und die Dinge decken. Denn die Sprache stellt ebenso wenig etwas



dar wie sie etwas abbildet; was sie bezeichnet, ist allein die Relation der Dinge zu den Menschen: „... nicht die Dinge (selbst) treten ins Bewusstsein, sondern die Art, wie *wir* zu ihnen stehen“ [13, 879].

Die Möglichkeit des Perspektivismus zieht Adorno nicht in Betracht. Vielmehr verkennt seine Würdigung von Nietzsches Kritik an der Metaphysik des Bleibenden als einen Beitrag zur Auflösung der Hypostasis des Dinges den eigentlichen Ansatz Nietzsches, dem es nicht um eine (zeitliche) Präsenz der Dinge im Unterschied zu deren „wahrem“ Sein geht, sondern darum, dass die Metaphorizität und der Anthropozentrismus der Sprache der Selbstbehauptung des Menschen dienen, und zwar in elementarster Weise: allein in der Sprache nämlich hat der Mensch laut Nietzsche einen Zugang zur Welt; ohne die Sprache könnte er sich weder in der Welt orientieren noch sich diese verfügbar machen.

Obgleich weder Nietzsches Perspektivismus noch dessen Ansatz Anerkennung bei Adorno finden, sind ihm dessen Überlegungen insofern nicht fremd, als er erkenntniskritisch bezweifelt, dass sich ein Standpunkt außerhalb der Sprachpraxis finden lässt, von dem aus jenseits von allen sprachlichen Entstellungen die Dinge so wahrgenommen werden könnten, wie sie wirklich sind. Charakteristisch für die Sprache ist die Inadäquanz von Gedanke und Sache, durch die keine Erkenntnis ihren Gegenstände ganz inne hat. Ebenso berühren sich Adornos Überlegungen mit Nietzsches Erwägungen in dem Punkt, wo dieser darauf verweist, dass allein die Sprache den Menschen einen Zugang zu der ihm umgebenen Welt gewährt und auf diese Weise unverzichtbar für das menschliche Dasein ist. Denn auch Adorno geht davon aus, dass Sprache als ‚Organon‘ des Denkens zu verstehen ist, die Bildung von Begriffen primär zu Zwecken der Naturbeherrschung erfolgt und dass Begriffe auf ‚Nichtbegriffliches‘ verweisen, zu dem wir keinen wirklichen Zugang haben. Nietzsches Perspektivismus reicht aber Adorno nicht aus, um zu erklären, wie die Begriffe einen Bezug zu Sachverhalten haben können, wo sie doch mit den Dingen nur in einer sehr fragwürdigen Weise übereinstimmen. Adorno begnügt sich nicht mit dieser Tatsache, an der er nicht nur einen negativen Aspekt wahrnimmt, sondern auch entdeckt, dass Begriffe, weil sie ‚Nichtbegriffliches‘ bedeuten, über sich hinaus meinen. Überzeugt, dass Begriffliches und Unbegriffliches als zwei verschiedene Bereiche nicht in ihrer Trennung absolut zu fixieren sind, ist Adorno weniger der von Kant hervorgehobene Umstand problematisch, dass zwischen Sprache und Außersprachlichem eine schier unüberbrückbare Kluft besteht. Wie Nietzsche und Gadamer geht Adorno davon aus, dass sich der Mensch die Welt einzig in der Sprache erschließt, und auch wenn die Begriffe dazu neigen, diesen Zugang zu verschütten, gehört doch „zu ihrem Sinn ...“, dass sie in ihrer eigenen Begrifflichkeit nicht sich befriedigen, obwohl sie dadurch, dass sie das Nichtbegriffliche als ihren Sinn einschließen, es tendenziell sich gleichmachen und damit in sich befangen bleiben“ [5, 23]. Begriffe neigen zur Objektivierung und Vergegenständlichung von Sachverhalten, die von sich aus weder Objekte noch Gegenstände sind.

Diese Einsicht lässt verständlich werden, warum Adorno in scheinbarer Umkehrung seiner Kritik an die Forderung nach Kommunizierbarkeit der Gedanken betont, dass der Schriftsteller in dem Maße, wie er präziser, gewissenhafter, sachlich angemessener sich auszudrücken versucht, um die Differenz zwischen Sache und Ausdruck auszulöschen, die unangenehme Erfahrung machen wird, dass sein literarisches Resultat für schwer verständlich gilt. Lässt sich aber diese Differenz überhaupt tilgen? Und ist es überhaupt sinnvoll, versuchen zu wollen, diese Differenz zu auszulöschen?

In dem Abschnitt der „*Minima Moralia*“, der den Gegenstand meiner momentane Ausführungen bildet, ist die Antwort auf diese Fragen mit einer gewissen Melancholie behaftet, da „jedem Gedanken ..., der nicht müßig ist, ... wie ein Mal die Unmöglichkeit der vollen Legitimation einbeschrieben“ [5, 101] bleibt. Wie vermag Sprache an Gedachtes heranzureichen, wenn doch die Sprache das Denken vorschreibt und dergestalt eine Legitimation des Gedankens behindert, wenn nicht gar verhindert und vielleicht sogar unmöglich macht?

Ausgehend von der Annahme, dass jede Erkenntnis eine Erkenntnis durch Begriffe ist, hat Kant bekanntlich die Einschränkung gemacht, dass Begriffe sich niemals unmittelbar auf einen Gegenstand beziehen; den Begriffen liegen keine ‚Bilder‘ der Gegenstände zugrunde; Denken ist nichts anderes als die Erkenntnis durch Begriffe: Die reinen Verstandesbegriffe liefern „*keine Erkenntnis von Dingen*“ [12, B 148]. Hegel stimmt Kant nicht nur darin zu, dass die Begriffe ihre eigene Wirklichkeit konstituieren; in der „Phänomenologie des Geistes“ radikalisiert er diese Einsicht zu der Annahme, dass das unmittelbare Sein nicht sprachlich zum Ausdruck gebracht werden kann. Aufgrund dieser unhintergehbaren Grenze der Sprache ist es letztlich „gar nicht möglich, dass wir ein sinnliches Sein, das wir *meinen*, je sagen können“ [11, 85], da der Begriff in etwas anderem als der sinnlichen Wirklichkeit existiert.

Dieser Annahme stimmt Adorno insofern zu, als er behauptet, dass „Sprache ... das Auszudrückende auf ein je schon Vorgegebenes und Bekanntes vermöge ihrer Allgemeinheit“ nivelliert [8, 477], und er das „Nichtidentische (als das) ... von seiner Allgemeinheit Unterschiedene, Differenziertere“ [7, 27] definiert, ohne sich Hegels These verpflichtet zu fühlen, dass in der sprachlichen Repräsentation *generell* nicht das Gemeinte als das unmittelbare sinnliche Sein zum Ausdruck kommt, sondern das Einzelne in der Form des Allgemeinen ausgesprochen wird, obwohl wir uns dabei das allgemeine Sein überhaupt nicht vorstellen. Kants Ansicht, dass die Begriffe, indem sie unterschiedliche Ansichten zu einer allgemeinen Vorstellung ordnen, eine Kenntnis von Dingen durch allgemeine Vorstellungen sind, bildet das theoretische Fundament von Hegels Überzeugung, dass das, was wir vom sinnlichen Sein sagen, von der sinnlichen Wirklichkeit unterschieden ist. Diese erkenntnistheoretische Prämisse teilt Adorno, auch wenn er Hegels Gedankengang mit einem Zusatz versieht: Dass unser Denk-

en von Sprache abhängig ist, versteht Adorno in der Weise, dass „der Begriff ... in ein nichtbegriffliches Ganzes verflochten ist, gegen das er durch seine Verdinglichung einzig sich abdichtet, die freilich als Begriff ihn stiftet“ [5, 24]. Hegels Prämisse trifft für Adorno nicht generell auf *die* Sprache zu, sondern beschreibt das Phänomen der Objektivierung nichtobjektiver Sachverhalte in der Sprache. Wie Nietzsche und Gadamer in ihren Überlegungen zur Sprache Abschied von einer Ontologie des Vorhandenen nehmen, in der Überzeugung, dass die Existenz eines Wortes *nicht* mit der Existenz des damit bezeichneten Sachverhaltes gleichzusetzen ist, vertritt auch Adorno die Ansicht, dass der *Gebrauch* der Sprache nicht mit dem gleichzusetzen ist, was in ihr eigentlich zur Sprache kommen soll: dem Nichtbegrifflichen, das im Begriff durch seine Bedeutung überlebt, auf die sich das Begriffsein des Nichtbegrifflichen gründet. Im Unterschied zu Gadamer, für den nicht die Frage das eigentliche Problem ist, wie wirklichkeitsnah oder -fern die Dinge zur Sprache gebracht werde, und im Gegensatz zu Nietzsche, für den der pragmatische Aspekt von Sprache letztlich am bedeutsamsten ist, besitzt die Sprache für Adorno eine wirkliche Erkenntnisbedeutung — auch wenn in seiner Perspektive das Sein des Wortes nicht in seiner Bedeutung aufgeht.

Ohne Frage ist Gadamer im Recht, wenn er darauf verweist, dass die „Vorbekanntheit des zu Bezeichnenden vor aller Bezeichnung ... nicht der Fall von Sprache“ [11, 101] ist. Allerdings würde Adorno hinzufügen, dass das Bezeichnete — das Vorsprachliche — lediglich einseitig, fragmentarisch, rudimentär und verstümmelt zur Sprache kommt. Es ist dieser Gedankengang, der verstehen hilft, warum Adorno im Kulturindustrie-Kapitel der „Dialektik der Aufklärung“ das Risiko auf sich nimmt, einen vermeintlichen Sprachverfalls diagnostizieren zu wollen, wenn er behauptet, dass „Sprache, die sich bloß auf Wahrheit beruft“, als „sinnlos“ erscheint und „einzig die Ungeduld (erweckt), rasch zum Geschäftszweck zu gelangen, den sie in Wirklichkeit verfolge“ [5, 173].

Was Nietzsche als anthropologisch unhintergebares Übel betrachtet, wendet Adorno zu der Frage nach der Möglichkeit, wie mittels der Sprache die Schranken der Sprache durchbrochen werden können, um das in den Blick zu bekommen, was die scheinbare Identität von Begriff und Sache — die bereits Platon im „Kratylos“ auf ihre Stimmigkeit untersucht — dementiert: das, was Sprache nicht sagt, obwohl es ihr vorausgeht und die Sprache sich darauf bezieht: das Nichtsprachliche, Nichtbegriffliche, Nichtidentische.

Erst dieser Gedanken hilft zu verstehen, warum Adorno im Kulturindustrie-Kapitel behauptet, dass die „Schicht der Erfahrung, welche die Worte zu denen der Menschen macht, die sie sprachen, ... abgegraben“ [6, 194] ist, weil die „Leistung, die der kantische *Schematismus* noch von den Subjekten erwartet hatte, nämlich die sinnliche Mannigfaltigkeit vorweg auf die fundamentalen *Begriffe* zu beziehen, ... dem Subjekt von der [Kultur-] Industrie abgenommen“ worden ist, die „den Schematismus als er-

sten Dienst am Kunden“ [6, 149] betreibt. Adorno geht davon aus, dass einst in Begriffen Erfahrungen eingegangen sind und dass ursprünglich in Worten etwas an Sachverhalten erkannt worden ist: „Begriffe wie Wehmut, Geschichte, ja: das Leben, wurden im Wort erkannt, das sie heraushob und bewahrte“ [6, 192]. Die Gestalt des Wortes konstituierte und spiegelte diese Erkenntnis. Indem die Kulturindustrie nicht an die in Worten sedimentierte Erkenntnis erinnert, sondern ihnen andere Erfahrungen bzw. Botschaften unterschiebt, durchtrennt sie das Band zwischen Wort und Bedeutung, Erfahrung und Sprache, welches laut Adorno im neunzehnten Jahrhundert der Dialekt noch verkörpert hatte. Der in Begriffen abgelagerte Inhalt an geschichtlicher Erfahrung, der im Wort zur Sprache gebracht wird und in dieser Form erstarrt, verliert sich in der „Trennung, die den Wortlaut als zufällig und die Zuordnung als zum Gegenstand als willkürlich erklärt“. Wie der Schriftsteller sich einer für jedermann klaren Darlegung und verständlichen Sprache verpflichtet fühlen soll, um nicht in den Ruf eines kaum lesbaren Autors zu geraten, wird in der Kulturindustrie das, was „an einer festgelegten Buchstabenfolge über die Korrelation zum Ereignis hinausgeht, ... als unklar verbannt“ [6]. Obgleich das Wort auf den Sachverhalt fixiert zu sein scheint, erstarrt es zur „Formel“, da es weder etwas vom eigentlichen Gegenstand zur Erfahrung bringt, noch etwas von seiner Erkenntnis, die im Wort eingegangen ist, in Erinnerung ruft. Was „durch den Zwang zu umbarmherziger Deutlichkeit“ vom sprachlichen Ausdruck abgetrennt wird, geht an Erkenntnis über den Gegenstand verloren. Wie das „gereinigte Wort“ keine Auskunft mehr über die in ihm sedimentierte Erkenntnis und Erfahrung macht, so verkümmert auch die Realität, deren Daten durch die Sprache registriert und aufbewahrt werden sollen, um als Information anderen mitgeteilt zu werden. Dergestalt geht laut Adorno die „Blindheit und Stummheit der Daten, auf welche die Positivität die Welt reduziert, ... auf die Sprache selber über“ [6, 193].

Die einleuchtende Schilderung dieses Vorgangs täuscht über die Frage hinweg, wie Sache und Ausdruck mit den Mitteln der Sprache zusammenrücken können, wenn es doch das Prinzip der Sprache sein soll, sich gegenüber dem Auszudrückenden zu verselbstständigen. Denn wie kann vom unkommunizierbaren Nichtsprachlichen bzw. Nichtbegrifflichen Wahres erkannt werden, wenn die Form der Erkenntnis (und Mitteilung) sprachlich-begrifflicher Natur ist?

Man könnte meinen, eine hinreichende Antwort auf diese Frage in Adornos Behauptung von der inneren Transzendenz des Begriffs, die diesem durch seinen Bezug auf Nichtbegriffliches eigen ist, zu finden. Doch wie ist etwas in Begriffen darstellbar, worauf sich die Begriffe beziehen, ohne es doch aus eigener Kraft zur Darstellung bringen zu können? Die vorläufige Antwort lautet: Durch die Darstellung, die keine Repräsentation im Sinne einer kognitiven Vorstellung ist, sondern eine eigene Form, die etwas hervorbringt, an dem Autor wie Leser teilhaben. Unklar ist vorerst noch, welche Kriterien die Darstellung erfüllen muss, um im Begrifflichen

Nichtsbegriffliches transformieren zu können. Man kann die Frage auch so stellen: Wie ist es möglich, die Schwäche der Begriffe, sich vor das zu stellen, was sie doch eigentlich ausdrücken sollen, zu überwinden? Wie können Begriff und Sache ihre Differenz minimieren, ohne sie doch gänzlich abschütteln?

#### IV. Darstellung und Rhetorik

Eingebunden in die jeweilige Sprache der Darstellung werden die Begriffe gleichsam verflüssigt, indem sie in Konstellationen sich gruppieren, um an ihnen das gewahr werden zu lassen, was die Begriffsschemata verdecken. Allein die Darstellung in Form solcher Begriffskonstellationen repräsentiert, was das Material, der „Begriff im Innern weggeschnitten hat, das Mehr“ am Begriff. Dass die Darstellung der Konstellation der „Intention des Begriffs, das Gemeinte ganz auszudrücken“, dient, führt Adorno darauf zurück, dass die Begriffe, indem sie sich „um die zu erkennende Sache ... versammeln“, denkend erreichen, was begriffliches „Denken aus sich notwendig ausmerzt“ (Ebd., 165). Offen bleibt, wie der Rückgang der Begriffe auf Sprache zu denken ist. Offensichtlich meint Adornos, dass das Verhältnis, in das die Form der Konstellation die Begriffe in der Darstellung setzt, um sie um eine Sache zu zentrieren, bereits als Sprache zu bezeichnen ist, wenn er Sprache und Darstellung ineins setzt. In wechselhaften Gruppierungen um einen Sachverhalt fokussiert, sollen die Begriffe jene sprachliche Vieldeutigkeit rückgewinnen, die sie als Gesprochene im Vollzug der Sprache haben.

Die Rückgewinnung der sprachlichen Vieldeutigkeit ist jedoch nur ein erster Schritt. In Annäherung an das gesprochene Wort soll der Begriff nicht nur die Vieldeutigkeit wiedererlangen, die erst der Stellenwert, den er im Zusammenhang der jeweiligen Rede besitzt, mindert; es soll auch das begriffliche Identifikationsprinzip aufgebrochen werden, um dem nichtbegrifflichen Sinn des Begriffs gewahr zu werden, den die Form der Konstellation zu einer vorläufigen Darstellung kommen lassen soll.

Die Wiedereingliederung der Begriffe in Sprache, die Erinnerung an die sprachliche Form der Begriffe ist der Versuch, das mimetische Potential der Sprache, ihr unbegriffliches Ausdrucksmoment, das die Darstellung objektiviert, für das geschriebene Wort nutzbar zu machen. Als Über- und Umformung bisheriger sprachlicher Ausdrucksformen, in Auflösung vorgegebener Bedeutungszusammenhänge und Formen des Zusammenhangs von Worten soll die Darstellung die Bedeutungsvielfalt einzelner Sprachelemente ausspielen und dergestalt Begriffe zum Sprechen bringen, um die ‚Sprache der Dinge‘ nachzuahmen und auf diese Weise den ‚Schöpfungsakt‘ nachzuahmen, in dem Begriffe ihre Bedeutung erlangt haben. Auf die zu Beginn des Vortrages genannten Fragen können wir nunmehr antworten: Laut Adorno haben die Dinge sehr wohl ihre Sprache, die zu hören im Gebrauch der Sprache verloren zu gehen droht.

Darstellung ist der Ausdruck einer neuen Zusammenstellung von Begriffen zum Zwecke ihrer Freiset-

zung aus festgefügtten Bedeutungszusammenhängen; als Nichtidentität von Begriff und Erfahrung soll die Differenz zwischen Sache und Ausdruck in der Darstellung nicht zur Ruhe kommen und zu immer neueren Konstellationen herausfordern. In der „Ästhetischen Theorie“ behauptet Adorno vom Ausdruck, dass er „der Widerpart des etwas Ausdrückens“ ist, da sich sein „Sprachcharakter“ von der „kommunikativen Sprache“ unterscheidet, und zwar durch seinen „mimetischen Vollzug“ von Sprache [1, 171].

Mit diesem Hinweis haben wir eine weitere Antwort auf die zu Beginn des zweiten Teils gestellte Frage, warum Adorno die Kommunizierbarkeit eines jeden Gedankens als eine Fiktion bezeichnet. Denn inwieweit die Darstellung, die das Gedachte kommunizierbar, d. h. mitteilbar machen will, die Differenz von Ausdruck und Sache überhaupt unterläuft, macht Adorno abhängig von der Rückgewinnung und der Teilhabe am Vollzug der Sprache, die die ‚gesprochene Sprache‘ insofern verliert, als sie in Form von Bedeutungszusammenhängen, Satzstrukturen und Sinnkontexten erfolgt. Dass die Begriffe bzw. Worte, indem sie ein Eigenleben entfalten, etwas von dem zurückerhalten würden, was sie während ihrer Bildung einmal hatten, ist eine ambivalente Behauptung. Denn konträr ist der Ausdruck dem Begriff nicht aus dem Grund, weil er sich vom Vollzug der Sprache noch nicht gelöst hat; vielmehr verwandelt der Ausdruck als ein solcher Vollzug den Begriff in das zurück, was sich in ihm chiffriert, und zwar mit Hilfe des Torsohaften, Polyvalenten und Vieldeutigen, das die Signifikanz ‚kommunikativer‘ Sprache aufbricht und dergestalt ‚unkommunizierbar‘, genauer gesagt: teilweise unkommunizierbar werden lässt. Denn die mimetisch künstlerische Sprachlichkeit stellt sich weniger in der völligen Negation der tradierten Sprachlichkeit her, eher durch die schrittweise Abweichung von gewohnten Zusammenhängen, bei der der ‚Konflikt von Ausdruck und Bedeutung in der Sprache ... nicht ... schlicht zugunsten des Ausdrucks entschieden‘, sondern ‚als Antinomie respektiert‘ wird [8, 441].

Somit lässt sich als sprachliche Form der Ausdruck zunächst nur negativ, d. h. in seiner Differenz zur gebräuchlichen Sprache charakterisieren, schließt er doch die Destruktion des Sinns des Dargestellten, d. h. den Bruch mit einer je schon vorgegebenen Vorstellung von der Form und des Sinns am Dargestellten ein, durch die die Darstellung Transzendenz erlangen soll. Dieses Verfahren lässt Gedanken nicht unkommunizierbar werden. Wie moderne Kunst findet auch die schriftstellerische Darstellung Gehör, aber kein Verständnis, weil sie ihre Sprache nicht an andere richtet, um ihnen etwas mitzuteilen, sondern die Form als etwas setzt, dem ihr (geläufiger) Gehalt zu widersprechen scheint. Wie überzeugend es auch klingen mag, wenn Adorno darauf verweist, dass die Paradoxie und Widersprüchlichkeit der Form die Möglichkeit einer Dechiffrierung der Begriffe bezeugt, so stellen sich doch ernsthafte Schwierigkeiten ein, wenn man berücksichtigt, dass der Ausdruck der Darstellung nur dann spricht, wenn das, was er mitzuteilen beabsichtigt, gehört und erhört wird.

Damit wären wir erneut bei der Ausgangsfrage des zweiten Teils: meines Vortrages: Gibt es Gedanken, die unkommunizierbar sind? In der Tat scheint es für Adorno unmitteilbare Gedanken zu geben, jedenfalls in dem Sinne, dass es nicht in die Macht des Autors liegt, seine Gedanken anderen in überzeugender Weise nahe zu bringen. Als Vollzugsform des Zusammenspiels von Rhetorik, Ausdruck, Sprache und Konstellation überbrückt die Darstellung diese Verlegenheit laut Adorno insofern, als das „Überredende der Kommunikation ... (die) Bestimmung der Darstellung an sich“ ist. Die Überredung aber ist abhängig von dem „Bezwingenden“ der Konstruktion der Darstellung [8, 31].

Eine solche Formulierung ruft jene Kritiken in Erinnerung, die die Definition der Rhetorik als eine Kunst der Überredung in der Weise deuten, dass der Zuhörer, überwältigt vom Redefluss des Redners und geblendet von der einleuchtenden Darlegung, nicht zur klaren Besinnung über das Gesagte kommt. Es scheint, als ob Adorno sich diesem Verständnis annimmt, wenn er nahe legt, dass die Darstellung dem Leser und Interpreten überreden soll, um diesen am Vollzug von Sprache teilhaben zu lassen, von dem er sich durch die Abkehr der Darstellung von der ‚kommunikativen‘ Sprache und der sprachlichen, hermetischen Introvertiertheit der Darstellung ausgesperrt fühlt. In Adornos Erörterung hat die nie endgültig abgeschlossene Anstrengung der Rhetorik, etwas glaubhaft zu machen, ihren Ursprung weniger in der bloßen Überredung als im Dilemma, die ‚kommunikative‘ Sprache aufgeben zu wollen, ohne ganz auf sie verzichten zu können. Adorno greift die tradierte Vorstellung von Rhetorik auf, jedoch in einer Weise, dass die Rhetorik in ihrer scheinbaren Schwäche ihre eigentliche Stärke demonstriert: Der Vorwurf, die Praxis der wohlgeformten Worte und der Kunst des sprachlichen Vortrages, die der Überredung oder Überzeugung der über den dargelegten Sachverhalt urteilenden Zuhörer dient, dürfte kaum etwas mit der Frage nach der Wahrheit zu tun haben, bietet Adorno ein methodisches Mittel, um scheinbar gültige Wahrheiten einer Welt der allgegenwärtigen instrumentellen Vernunft in Frage zu stellen.

Das ist jedoch lediglich der ideologiekritische Aspekt in Adornos Reaktualisierung der Rhetorik, deren systematischer Zusammenhang komplexer ist: Adornos Rückgriff auf die Rhetorik setzt keine wählbare Alternative zu einer Einsicht voraus, die man auch haben könnte, sondern zu der Plausibilität, die man nicht hat. In diesem Sinne ist m. E. Adornos Rede von den unkommunizierbaren Gedanken letztlich zu verstehen. Die Wiedererlangung der Vieldeutigkeit der Worte, deren Verschiedenheit nicht ganz verschieden ist, sondern an eine „Einheit des Wortes ... in der Sachen“ [8, 31] mahnen, und die Durchbrechung des begrifflichen Identifikationsprinzips können mittels der Darstellung einleuchten, sind jedoch nicht beweisbar. Es gibt Gedanken, wie das Nichtidentische, über das sich nicht wie über andere Dinge verständigt werden kann, weil der Bezug „zu dem Gegenstand ... auf die volle Durchsichtigkeit seiner logischen Genesis verzichtet“, soll nicht

der einzelne Gegenstand in der Form des Allgemeinen und Beständigen unvollständig zum Ausdruck kommen. Darin liegt eine tiefe „Unzulänglichkeit“ [2, 100 f.], die der Hilfe der rhetorischen Überredungskunst nicht entbehren kann, deren Gleichsetzung mit einem Erzwingen zu dem tradierten Vorurteil der Rhetorik gehört, da die Zustimmung allein als das auf Widerruf erlangte Resultat der Überredung zu betrachten ist.

Wenn jedoch der tiefere Beweggrund des Überredens laut Kant im Fürwahrhalten zu suchen ist, das den Autor bewegt, seinen Lesern seine Auffassungen dergestalt mitzuteilen, dass sie von ihnen auch dann als einleuchtend anerkannt werden können, wenn sie nicht im Detail erläuterbar sind, schließt Adornos Prämisse, dass „die Schlüsselposition des Subjekts in der Erkenntnis ... (die) Erfahrung“ ist [4, 752], im Kontext der von ihm reaktualisierten Rhetorik eine Erfahrung ein, die sich als das beschreiben lässt, was der junge Hegel am Beispiel des erlebten Ereignisses der Taufe schildert: dass das Subjekt aus der Selbstverständlichkeit eines gewohnten Sprachhorizonts in andere Horizonte eintaucht und sich dabei so verändert, dass es in ein Andersgewordenes zurückkehrt. Die rhetorische Technik der Verwandlung der Sprache in eine assoziative ‚Reihung‘, deren Elemente anders sich verknüpfen als in Subsumtion unter Vorgegebenes und Bekanntes, korrigiert den Schein, dass das Subjekt sich jenseits von der Sprache ein Bild von der Welt macht. Denn es macht die nach geeigneten Worten vergebens suchende Erfahrung, dass es im Wandel der Sprache sich selbst wandelt. In diesem Sinne betont Adorno, dass der „Denkende ... sich zum Schauplatz“ einer geistigen „Erfahrung“ (174, 21), über die sprachlich sich Rechenschaft zu geben „Lücken“ hinterlässt: Lücken — so der Titel des von mir erörterten Abschnitts der „Minima Moralia“ —, die nicht subjektive Inkonsistenzen des Denkens verschulden, sondern sich daraus ergeben, dass sich das in der Sprache ausdrückende Subjekt „eine Relevanz vortäuscht, die ihm entzogen“ [1, 178] ist, da es, „hinter seiner Verdinglichung hertappend“, durch das „mimetische Rudiment“ einschränkt, was an „Sprache gewinnt“ [1, 179]. Mit dieser Äußerung aus der „Ästhetischen Theorie“ verlegt Adorno nicht nur den Schwerpunkt von der Entgegensetzung von Wort und Ausdrückendem auf die Persistenz der im sprachlichen Ausdruck objektivierten Erfahrung. Es entsteht auch der Eindruck, dass Adorno letztlich weder den Glauben an die welterschließende Kraft der Sprache noch an die Möglichkeit eines kognitiven Zugangs zur „Sprache der Dinge“ aufzugeben vermocht hat.

Diese Zuversicht steht in einem eigentümlichen Kontrast zu dem, was als das Fazit von Adornos Überlegungen zum Phänomen Massenkultur gelten kann: dass das Glücksversprechen eines richtigen Lebens zur Illusion verkümmert. Dass kein, richtiges Leben im falschen Ganzen‘ möglich ist, diese zentrale These aus den „Minima Moralia“ gründet sich nicht zuletzt auf den Befund, dass das Denken von der Sprache abhängig ist. Wir denken in der Sprache, nicht unabhängig von ihr. Den Gebrauch der Sprache jedoch bestimmen nicht wir,

er ist uns vorgegeben, nicht zuletzt von dem, was Adorno Kulturindustrie genannt hat. Wenn wir uns mit der Sprache eine Vorstellung von der Welt machen, die deformierte Sprachpraxis aber verhindert, eine andere Vorstellung von der Welt zu erhalten als die, die wir mittels der Sprache zu denken imstande sind, wie sollen wir dann eine angemessene Antwort auf die Frage finden, was für *unser* eigenes Leben richtig ist? Wie ist auf diese fundamentale Frage mit gutem Gewissen zu antworten, wenn doch unsere Sprache, in deren Bahnen sich unser Denken bewegt, es uns bereits verwehrt, anderer Leben- und Handlungsmöglichkeiten als die finden, die gegenwärtig uns als unausweichlich einzig möglich erscheint?

#### LITERATUR

1. *Theodor W. Adorno*. Ästhetische Theorie. — Frankfurt/M., 1973.
2. *Theodor W. Adorno*. Minima Moralia. — Frankfurt/M., 1989.
3. *Theodor W. Adorno*. Ohne Leitbild. Parva Aesthetica. — Frankfurt/M., 1967.

4. *Theodor W. Adorno*. Komposition für den Film. — Leipzig, 1977.
5. *Theodor W. Adorno*. Negative Dialektik. — Frankfurt/M., 1982.
6. *Theodor W. Adorno*. Dialektik der Aufklärung // Max Horkheimer, Gesammelte Schriften. — Bd. 5. — Frankfurt/M., 1987.
7. *Theodor W. Adorno*. Zur Metakritik der Erkenntnistheorie. — Frankfurt/M., 1990.
8. *Theodor W. Adorno*. Noten zur Literatur. — Frankfurt/M., 1974.
9. *Theodor W. Adorno*. Gesammelte Schriften. — Bd. 10.2. — Frankfurt/M., 1977.
10. *Hans-Georg Gadamer, Hegel und Heidegger* (1971). Gesammelte Werke, Tübingen. — 1987. — Bd. 3. — S. 87-101.
11. *Hegel*. Phänomenologie des Geistes, Werkausgabe / Red. E. Moldenhauer und K. M. Michel. — Frankfurt/M., 1969-1971.
12. *Immanuel Kant*. Kritik der reinen Vernunft, Werkausgabe. — Bd. III, hrsg. von Wilhelm Weischedel. — Frankfurt/M., 1990.
13. *Friedrich Nietzsche*. Über Wahrheit und Lüge im außermoralischen Sinne, Kritische Studienausgabe. — Bd. 1. — München, 1988. — S. 875-890.

*Передплачуйте  
і читайте  
журнал*

## ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

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

Передплатні індекси:

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

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

УДК 615.361:611.018.46:577.2

Ю. И. Бажора, д-р мед. наук, проф.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЛЮРИПОТЕНТНОСТИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 615.361:611.018.46:577.2

Ю. І. Бажора

## МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПЛЮРИПОТЕНТНОСТІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

Наведено дані про поверхневі молекули ембріональних стовбурових клітин (ЕСК). Описано молекулярні шляхи (LIF і Oct 4), що підтримують плюрипотентність і недиференційовану проліферацію ЕСК, можливості індукції їх диференціювання у певному напрямку, а також значення цих досліджень для клінічної медицини.

**Ключові слова:** стовбурові клітини, молекулярні шляхи, плюрипотентність.

UDC 615.361:611.018.46:577.2

Yu. I. Bazhora

## MOLECULAR MECHANISMS OF STEM CELLS PLURIPOTENCY

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The article gives information about surface molecules of embryonic stem cells. Molecular pathways (LIF and Oct 4) that maintain pluripotency and undifferentiated state of proliferating ESC, possibilities of directed induced differentiation and importance of these researches for practical medicine are discussed.

**Key words:** stem cells, molecular pathways, pluripotency.

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), половые клетки и клетки карциномы являются недифференцированными клеточными линиями, которые теоретически способны образовывать любые типы клеток тела. Благодаря широкому потенциалу развития и неограниченной продолжительности жизни в культуре, они представляют исключительный интерес для фундаментальных и прикладных исследований.

Эти клетки могут проходить дифференцировку *in vivo* и *in vitro*, что позволяет использовать их для исследования основных процессов в биологии развития. С ними можно проводить генетические манипуляции и потенциально их можно использовать для восстановления функции органов и тканей путем клеточной инженерии и трансплантации.

Данные клетки характеризуются отличным набором клеточных маркеров, включая присутствие соответствующих антигенов, ферментов и экспрессии определенного количества генов, участвующих в развитии. Однако ни один из этих маркеров не является абсолютно характерным для данного типа клеток.

Ниже кратко изложены данные о плюрипотентной природе линий полученных ЭСК и обсуждаются возможные механизмы и функцио-

нальные молекулы, с помощью которых достигается и поддерживается плюрипотентность в этих уникальных клетках.

Плюрипотентные стволовые клетки (СК) временно присутствуют в период эмбрионального развития в предимплантационном эмбрионе (от зиготы до морулы и во внутренней клеточной массе бластоцисты), а также в фетальных гонадах (примордиальные половые клетки).

Плюрипотентные клетки могут быть получены из внутренней клеточной массы бластоцисты (ЭСК), примордиальных половых клеток (эмбриональных половых клеток); из производных опухолевых зародышевых тканей — карциномы (эмбриональные клетки карциномы) [1–3].

Плюрипотентность полученных из эмбриона СК оценивается по нескольким критериям. Стволовые клетки могут давать начало широкому кругу клеток разного типа *in vitro* и *in vivo*, они бессмертны и могут бесконечно культивироваться с поддержанием недифференцированного фенотипа.

Указанные выше СК хорошо изучены у мышей и описаны у человека [4–7]. Они характеризуются определенным набором поверхност-

ных клеточных молекул, включая стадийспецифические эмбриональные антигены и активность специфических ферментов, таких как щелочная фосфатаза и теломераза [8; 9]. Хотя ни один из этих маркеров не является полностью клеточно-специфическим, присутствие их в комплексе ассоциируется с недифференцированным состоянием клеток. Небольшая группа маркеров быстро инактивируется при дифференцировке мышечных ЭСК. Она включает несколько факторов транскрипции (Rex1, Genesis, GBX2, Oct4, UFT2, Pem, L17), которые принадлежат к хорошо известным семействам генов. К сожалению, ни один из этих маркеров не экспрессируется исключительно плюрипотентными клетками и может быть обнаружен в других типах клеток организма [10–13].

При сравнении потенциала дифференцировки мышечных ЭСК, эмбриональных половых клеток и клеток карциномы установлено, что, несмотря на наличие сходных свойств, различное происхождение клеток часто отражается на потенциале их дифференцировки. Эмбриональные клетки карциномы, например, имеют более ограниченный потенциал дифференцировки. Вероятность их передачи следующим поколениям через герминальные линии химерных животных невелика, и очень часто они имеют дефекты кариотипа. Эмбриональные половые клетки легко переносят спонтанную дифференцировку, но могут не поддерживать нормальное развитие из-за эпигенетической модификации, которая происходит при формировании примордиальных половых клеток [14].

Самый большой потенциал развития имеют ЭСК, дифференцируясь в большое количество клеточных типов. Плюрипотентная природа ЭСК человека может быть продемонстрирована *in vitro* или *in vivo*. Дифференцировка *in vitro* может быть запущена в случае агрегации клеток при культивировании в суспензии [15]. Такие агрегаты клеток получили название эмбрионидных тел. Они в какой-то период времени копируют процессы раннего эмбрионального развития. К 20-му дню в суспензированной культуре (спонтанно) могут быть получены разные типы дифференцированных клеток [16–18]. В определенной степени можно управлять дифференцировкой клеток в специфические типы клеток путем добавления в культуру факторов роста. Эмбриональные стволовые клетки человека могут при этом дифференцироваться *in vitro* в более чем десять разных клеточных типов. С другой стороны, дифференцировка может индуцироваться путем экспрессии факторов транскрипции, которые играют главную роль в раннем вовлечении клеток в специфические клеточные типы, как это было показано для мышечных ЭСК. *In vivo* при инъекции недифференцированных клеток иммунодефи-

цитным мышам формируются опухоли (тератомы), содержащие производные мезодермы, эндодермы и эктодермы.

Наиболее четким доказательством плюрипотентности является способность клеток интегрироваться, пролиферировать и дифференцироваться во все клеточные линии (включая половые клетки) при введении их в бластоцисты. Эксперименты были проведены на мышях. С ЭСК выполняли генетические манипуляции и затем вводили их в бластоцисту хозяина для получения линии половых клеток, передающих генетическую модификацию. По понятным причинам у человека провести подобные манипуляции нельзя. Возможность эффективно управлять дифференцировкой ЭСК человека и массовое получение специфических типов клеток *in vitro* иллюстрируют их огромный потенциал как неограниченного источника клеток для трансплантации и в клеточной терапии [19; 20].

Потенциал использования ЭСК зависит от доступности большой и очищенной популяции недифференцированных клеток и от возможности эффективно направлять их дифференцировку в специфические типы клеток *in vitro*.

Для поддержания плюрипотентности клетки выращивают в условиях, определяющих их недифференцированный рост и включающих фидерный (питательный) слой инактивированных мышечных эмбриональных фибробластов. Установлено, что мышечные ЭСК способны также поддерживать недифференцированный рост без питательного слоя в присутствии LIF (ингибиторного фактора лейкемии). Присутствие дифференцирующихся клеток запускает элиминацию плюрипотентных СК в культуре путем принуждения к дальнейшей дифференцировке или запуска программы апоптоза [21]. Следовательно, при элиминации дифференцированного потомства можно облегчить поддержание культуры ЭСК и получить однородную популяцию недифференцированных клеток. Этого можно достичь путем введения в геном ЭСК селективного маркера, такого как неомицин, под регуляцией промоторной последовательности, ассоциированной с плюрипотентностью. Недифференцированные клетки экспрессируют этот ген устойчивости к неомицину, который выключается, когда клетки дифференцируются, обуславливая их немедленную элиминацию путем продолжающейся G 418 селекции.

Недифференцированные клетки можно также пометить *in vitro* или *in vivo* путем экспрессии маркерного гена зеленого флуоресцентного протеина (GFP) под контролем промоторов, которые являются специфическими для недифференцированных клеток, таких как регуляторные последовательности Oct4 или Rex1. Метка клеток зеленой флуоресценцией позволяет проанализировать их в соответствии с интен-

сивностью флуоресценции с помощью сортера активированной флуоресценции клеток (FACS) [22]. Так можно получить чистую популяцию недифференцированных клеток, которые после переноса в другую культуру будут поддерживаться или использоваться для дальнейших исследований.

Аналогичные системы могут быть пригодными для элиминации недифференцированных клеток накануне трансплантации во избежание риска индукции опухоли.

Исследования ЭСК мышей позволили выявить два несвязанных молекулярных пути (LIF и Oct4), которые играют роль в поддержании плюрипотентности и недифференцированного роста. Установлено, что LIF поддерживает недифференцированную пролиферацию ЭСК и эмбриональных половых клеток путем присоединения к gp130-LIF рецептору гетеродимера и активации STAT3 фактора транскрипции [23]. Проведенные *in vivo* на мышах исследования с выключенным геном показали, что поддержание плюрипотентности не зависит от gp130-сигнального пути, но только при субоптимальных условиях поздней имплантации [24].

LIF<sup>-/-</sup> эмбрионы развивались нормально и становились фертильными. В то же время LIFR<sup>-/-</sup> и gp130<sup>-/-</sup> эмбрионы погибали в поздние сроки гестации (12,5–18,5-й день) или вскоре после рождения. STAT3<sup>-/-</sup> эмбрионы развивались до цилиндрической стадии и быстро дегенерировали без четко выраженной мезодермы [25].

Кроме того, есть данные о том, что LIF не активен в поддержании недифференцированного роста ЭСК человека *in vitro*. Все это указывает на существование альтернативных путей, участвующих в поддержании самообновления.

Oct4, который является POU-V-ДНК-связанным фактором транскрипции, ассоциирован с фенотипом тотипотентных / плюрипотентных клеток у мышей. Он экспрессируется всеми плюрипотентными клетками во время эмбриогенеза, а также выражено экспрессирован ЭСК, эмбриональными половыми клетками и клетками карциномы. При отсутствии Oct4 мышинные эмбрионы развиваются только до стадии бластоцисты. Они не способны продуцировать отличные от трофобласта дифференцированные клетки и вследствие этого рассасываются вскоре после имплантации. Следовательно, Oct4 необходим для предупреждения соматической дифференцировки внутренней клеточной массы и является основным в поддержании недифференцированного состояния во время эмбрионального развития [26].

Таким образом, оба пути (LIF и Oct4) вовлекаются в контроль над плюрипотентностью, однако молекулярные механизмы и гены, которые управляют ими, в большей части пока неизвестны.

Фактически доказано только участие Oct4 в поддержании *in vivo* недифференцированного состояния клеток. Поиск и обнаружение других генов, специфичных для всех плюрипотентных клеток, позволит продолжить исследование их уникального потенциала развития и изучить механизм поддержания плюрипотентности. Гены можно находить путем сравнения близкородственных популяций недифференцированных и дифференцированных клеток, например, внутренней клеточной массы и трофобласта ранней бластоцисты. Идентификация различно экспрессирующихся генов в предимплантационном эмбрионе технически сложна из-за ограниченного количества исследуемого материала и проводилась путем анализа белков и методом обогащения, основанном на PCR, что давало возможность идентифицировать большое количество генов [27]. Недавно произведено секвенирование кДНК, базирующееся на сборе более чем 25 000 ЭСК, полученных из предимплантационных эмбрионов [28]. Библиотеки стадийспецифических кДНК из неоплодотворенных ооцитов, зигот, 2-, 4-, 8-клеточных эмбрионов, морулы и ранней бластоцисты сравнивались с доступными базами данных. При этом было идентифицировано более 9 700 уникальных генов, основанных на поиске сходных последовательностей. Половина из них оказались новыми. Таким образом, многие гены, экспрессируемые предимплантационным эмбрионом, еще не охарактеризованы. Ряд из них (около 17 %), вероятно, стадийспецифические и только примерно 0,1 % постоянно экспрессировались во время предимплантационного развития.

Другой подход — сравнение ЭСК с их непосредственными дифференцированными производными, что снимает проблему ограниченного количества клеток, доступных для анализа. Таким путем предпринимались попытки идентифицировать гены, находящиеся ниже Oct4, с помощью метода гибридизации, что привело к идентификации новых генов, которые могут играть роль в установлении или поддержании плюрипотентности в мышинных клетках. Более того, возникает возможность провести широкое сравнительное исследование кДНК с использованием микрочипов, позволяющее создать профиль геномной экспрессии этих уникальных клеток.

Достижения в получении плюрипотентных линий СК человека и успехи в клонировании эмбрионов млекопитающих путем переноса ядер (ПЯ) открывают привлекательные перспективы восстановления функций тканей с помощью терапевтического клонирования. При этом ядро соматической клетки пациента вводится в энуклеированный ооцит. Такая клетка *in vitro* развивается до стадии бластоцисты.



ПЯ-бластоцисты могут быть использованы для получения соответствующих линий ЭСК, которые можно стимулировать к дифференцировке *in vitro* и обеспечить пациента аутоклеточным трансплантатом [29].

Прежде чем предложить данную процедуру для клинического применения, необходимо определить, каким образом соматическое ядро можно репрограммировать без передачи через линию половых клеток. Хотя достигнуты определенные успехи в клонировании эмбрионов путем трансплантации ядер соматических клеток, эффективность его все еще очень низкая из-за летальности эмбрионов и повышенной частоты уродств среди первого поколения потомков. Предполагается, что ядро из взрослой клетки или клеток продвинутого эмбриона не может быть полностью репрограммировано цитоплазмой ооцита. Независимо от того, что инактивация X-хромосомы в клонированной из ПЯ-клетки мыши происходит без отклонений, необходимо еще установить, насколько полон этот процесс, с помощью анализа дополнительных маркеров, которые подлежат эпигенетической модификации во время эмбрионального развития. Дефекты в экспрессии и метилировании некоторых импринтированных генов обнаружены у ПЯ-клонированных мышей. Жизнеспособные потомки доживают до взрослого состояния, несмотря на широко распространенную дисрегуляцию этих генов. Возможно, соматические клоны не способны реактивировать ключевые эмбриональные гены, например Oct4, во время преимплантационного и раннего постимплантационного развития и, следовательно, не могут формировать эмбриональные линии. Так как клеточная трансплантационная терапия методом клонирования эмбрионов не требует эмбрионального развития до полного срока, а только формирования бластоцисты и дифференцировки определенных специфических клеточных типов, то этого может быть достаточно.

Альтернативный подход предложен для получения аутологических линий ЭСК, а именно индукцией дифференцировки путем введения соматического ядра в цитоплазму плюрипотентной СК, тем самым обходится проблематичный этап эмбрионального клонирования.

Для выяснения вопроса, могут ли плюрипотентные клетки восстановить плюрипотентность и репрограммироваться, были исследованы гибриды между недифференцированными СК и полностью дифференцированными клетками. Гибридные клетки утрачивали стадие-специфические и тканеспецифические маркеры соматических родительских клеток и *de novo* активировали признаки и гены, характерные для плюрипотентных клеток [30]. Инактивация X-хромосомы — процесс, который связан с

дифференцировкой и происходит в соматических клетках женского организма. Путем демонстрации реактивации X-хромосомы вслед за слиянием клеток и их случайной инактивацией во время дифференцировки можно доказать, что СК способна правильно восстановить метку инактивации. Потенциал развития гибридных клеток можно исследовать также при инъекции их в бластоцисту хозяина. При создании жизнеспособных химер можно наблюдать клеточные гибриды в различных тканях и показать их способность к участию во всех клеточных линиях.

Остается пока неясным, как поддерживается, теряется и восстанавливается плюрипотентность при дифференцировке, образовании опухолей, гаметогенезе и клонировании эмбриона.

Таким образом, плюрипотентные свойства ЭСК, которые определяются способностью формировать эмбриональные зародышевые клетки и их дифференцированные производные *in vitro* и *in vivo*, делают их исключительно интересным объектом для фундаментальных и прикладных исследований, особенно при клеточной терапии и изучении раннего эмбрионального развития.

Этими клетками можно манипулировать *in vitro* путем контроля условий роста или проведения генетических модификаций, управляя их дифференцировкой в специфические типы клеток. Однако механизмы, с помощью которых эти клетки приобретают широкий потенциал развития или остаются недифференцированными, до сих пор в большинстве своем не изучены. Еще предстоит выяснить, какие функциональные молекулы и каким образом участвуют в поддержании самообновления и сохранении плюрипотентности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Evans M. S., Kaufman M. // Nature. — 1981. — Vol. 292. — P. 154-156.
2. Winkel G. K., Pedersen R. A. // Dev Biol. — 1988. — Vol. 127. — P. 143-156.
3. S. L. Resnick, L. S. Bixler et al. // Nature. — 1992. — Vol. 359. — P. 550-551.
4. P. W. Andrews, J. Damajanov et al. // Lab. Invest. — 1984. — Vol. 50. — P. 147-162.
5. Thomson S. A., Marshall V. S. // Curr. Topics Dev Biol. — 1998. — Vol. 38. — P. 133-165.
6. M. S. Shamblott, Gaerhert et al. USA. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 95 — P. 13726-31.
7. B. E. Reubinoff, M. E. Pera, C. Y. Fong et al. // Nat Biotech. — 2000. — Vol. 18. — P. 399-404.
8. M. E. Pera, S. Cooper, S. Mills et al. // Differentiation — 1989. — Vol. 42. — P. 10-23.
9. Schuldiner M., Eiges R., Eden A. et al. // Brain Res. — 2001. — Vol. 913. — P. 201-5.
10. Chapman G., Remiszewski J. L., Webb G. C. et al. // Genomics. — 1997. — Vol. 46. — P. 223-233.

11. Nichols S., Zevnik B., Anastassiadis K. et al. // Cell. — 1998. — Vol. 95. — P. 379-391.
12. Fan Y., Melhem M. F., Chaillet S. R. // Dev Biol. — 1999. — Vol. 210. — P. 481-496.
13. Rodda S., Sharma S., Scherer M. // S Biol Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 3324-3332.
14. Tada M., Tada T., Lefebvre L. et al. // EMBO. — 1997. — Vol. 16. — P. 6510-6520.
15. Smith A. G. // Ann Rev Cell Dev Biol. — 2001. — Vol. 17. — P. 435-462.
16. Schuldiner M., Yanuka O., Itskovitz-Elder et al. // Proc. Natl Acad Sci USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 11307-11312.
17. Reubinoff B. E., Itsykson P., Turetsky T. et al. // Nat Biotechnol. — 2001. — Vol. 19. — P. 1134-1140.
18. Kaufman D. S., Thomson S. A. // S Anat. — 2002. — Vol. 200. — P. 243-248.
19. Schuldiner M., Eiges R., Eden A. et al. // Brain Res. — 2001. — Vol. 913. — P. 201-5.
20. Amit M., Carpenter M. K., Inokuma M. S. et al. // Dev Biol. — 2000. — Vol. 227. — P. 271-278.
21. Mountford P., Nichols S., Zevnik B. et al. // Reprod Fert Dev. — 1998. — Vol. 10. — P. 527-533.
22. Eiges R., Schuldiner M., Drukker M. et al. // Curr Biol. — 2001. — Vol. 11. — P. 514-518.
23. Burdon T., Chambers J., Stracey C. et al. // Cells Tissues Organs. — 1999. — Vol. 165. — P. 131-143.
24. Nicols S., Chambers J., Tada T. et al. // Development. — 2001. — Vol. 128. — P. 2333-2339.
25. Ware C. B., Horowitz M. C., Renshaw B. R. et al. // Development. — 1991. — Vol. 121. — P. 1283-1299.
26. Pesce M., Anastassiadis K., Scholer H. R. // Cell Tissues Organs. — 1999. — Vol. 165. — P. 144-152.
27. Zimmerman S. W., Schultz R. M. // Proc Natl Acad Sci USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 5456-5460.
28. Ko M. S., Kitchen J. R., Wang X. et al. // Development. — 2000. — Vol. 127. — P. 1737-1749.
29. Ridcutt W. M., Hochedlinger K., Kyba M. et al. // Cell. — 2002. — Vol. 109. — P. 17-27.
30. Tada T., Tada M., Hilton K. et al. // Dev Genes Evol. — 1998. — Vol. 207. — P. 551-561.

*Передплатуйте  
і читайте  
журнал*

# ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

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

**Передплатні індекси:**

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

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

УДК 612.6.05

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

## **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ**

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 612.6.05

**В. М. Запорожан**

### **АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ**

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

Обговорено проблеми генетики людини, що мають перспективне значення для клінічної медицини: діагностика та лікування спадкових захворювань і злоякісних новоутворень, фармакогенетика. Наведено головні результати досліджень, виконаних в Одеському державному медичному університеті.

**Ключові слова:** генетика, клінічна медицина, спадкові захворювання.

UDC 612.6.05

**V. N. Zaporozhan**

### **ACTUAL PROBLEMS OF MEDICAL GENETICS**

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

Problems of human genetics that have future importance for practical medicine: diagnosis and treatment of hereditary disorders and malignant tumors, development of pharmacogenetics are discussed in the article. Key results of researches, conducted in the Odessa state medical university scientists, are given.

**Key words:** genetic, clinical medicine, hereditary diseases.

Конец XX и начало XXI вв. ознаменовались величайшими открытиями в области молекулярной биологии и генетики, которые революционным образом изменили наше представление о механизмах кодирования и реализации наследственной информации у эукариот, создали возможности для изучения генов и геномов. В настоящее время можно говорить о новом направлении в молекулярной генетике — геномике. К числу открытий этой науки относится расшифровка геномов многих микроорганизмов, ряда многоклеточных, в том числе лабораторных животных (дрозофила, мышь), и, наконец, практически полная расшифровка генома человека. Оказалось, что геном человека содержит значительно меньшее количество генов, чем предполагалось ранее. По предварительным оценкам, в геноме человека от 32 000 до 40 000 структурных генов. Однако гены имеют чрезвычайно сложное строение и механизмы экспрессии. Классическая гипотеза один ген — один фермент претерпела существенные изменения: найдены механизмы кодирования нескольких белков одним геном. Общее количество синтезируемых в течение онтогенеза белков у человека предположительно достигает 250 000. Вся совокупность белков, синте-

зируемых организмом в течение жизни, получила название протеом. В настоящее время понятно, что только изучение протеома позволит уточнить функции многих генов и завершить изучение генома человека, поэтому появилось второе важное направление современной молекулярной биологии — протеомика.

Выяснены многие эпигенетические механизмы экспрессии генов, включая функциональную неоднозначность материнского и отцовского геномов, что получило название «геномного импринтинга». Были открыты мобильные элементы генома, обратная транскрипция, новые механизмы мутаций. Все это позволило изучить этиологию и патогенез многих наследственных заболеваний.

В настоящее время на базе геномики и протеомики формируется новое направление клинической и экспериментальной медицины — молекулярная медицина.

К числу важнейших вопросов молекулярной медицины могут быть отнесены следующие.

Изучение патогенеза наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью на молекулярном уровне: на уровне гена (или группы генов) и продуктов генов. Весьма перспективными являются молекуляр-

но-генетические исследования в области онкогенетики. Канцерогенезу сопутствуют генетические изменения в протоонкогенах, генах-супрессорах, генах репарационной системы. Молекулярно-генетические изменения включают точечные мутации в кодирующих и регуляторных областях генов, амплификацию онкогенов, делеции и хромосомные перестройки, изменение экспрессии генов. Предполагается, что для полной трансформации нормальной клетки в злокачественную требуется от 4 до 7 последовательных мутаций.

В Украине в структуре онкозаболеваний рак эндометрия составляет 7,6 %, а среди злокачественных опухолей малого таза он занимает первое место. Анализ средних показателей заболевания раком в Украине в течение двух периодов (до и после чернойбыльской аварии) показал значительный темп роста рака тела матки — 30,3 % при среднегодовом увеличении на 3,5 %. Одна из главных задач онкологии — раннее выявление опухоли. Для этого должны быть надежные опухолевые маркеры. Многообразие комбинаций генетических дефектов, лежащих в основе канцерогенеза, обуславливает «индивидуальность» профиля маркеров конкретной опухоли.

В научно-исследовательском отделе НИИ новых медицинских технологий и проблемных заболеваний Одесского государственного медицинского университета проводятся исследования по молекулярной генетике и функциональной геномике рака эндометрия. Получены интересные результаты по некоторым направлениям исследований. При исследовании ДНК больных раком эндометрия с помощью полимеразной цепной реакции и изучении простых повторяющихся последовательностей (ISSR) нами выявлен дополнительный ампликон в ДНК клеток опухоли и крови, отсутствующий в нормальной ткани той же больной. Подтверждение полученных данных в последующих более широких исследованиях, как мы полагаем, позволит получить маркер рака эндометрия.

Повреждения в системе генов репарации приводят к неточному воспроизведению генома, в результате чего возникает его нестабильность. С наибольшей частотой ошибки репликации проявляются в микросателлитных повторяющихся последовательностях. Молекулярная нестабильность наблюдается в среднем в 50 % случаев всех типов раков у женщин и в 17–28 % случаев — при спорадическом раке эндометрия матки. Для изучения молекулярно-генетической природы рака эндометрия нами проведен анализ ряда микросателлитных последовательностей. Установлено, что в микросателлитных последовательностях некоторых генов выявляются дополнительные аллели или, наоборот, отмечена потеря аллеля. Для ряда

других генов изменений в микросателлитных структурах не выявлено. Продолжается работа с расширенным спектром микросателлитов. Считаем, что микросателлитный анализ можно самостоятельно применять для детекции нарушений в системе репарации и оценки нестабильности генома в диагностических целях.

Известно, что эндометрий является органом-мишенью для половых гормонов яичников, которые через мембранные и ядерные рецепторы обеспечивают физиологические циклические процессы в клетках эндометрия. Два различных эстрогеновых рецептора: ER-альфа и ER-бета связывают эстрогены и имеют различную локализацию и концентрацию. Функциональные различия выражаются в активации транскрипции эстрогенов в присутствии ER-альфа и ингибировании в присутствии ER-бета.

Для ER-альфа гена идентифицировано 10 промоторных областей, 3 из них (A, B и C) регулируют синтез специфических транскриптов, соответствующих ER-альфа A, ER-альфа B, ER-альфа C изоформам. Разные типы клеток и тканей имеют разные изоформы транскриптов эстрогеновых рецепторов. Роль их неясна, однако специфические пути ER-экспрессии предполагают дифференцированное действие эстрогенов на ткань-мишень.

При поиске мутаций в данных промоторных областях нами выявлены однонуклеотидные делеции Т-основания, замена Т на G в промоторах ER-альфа и ER-бета при раке эндометрия. Дополнительно в промоторе ER-бета обнаружена делеция в 48 парах оснований. В норме таких изменений не выявлено. В то же время известно, что опухоли с нарушениями в рецепторах эстрадиола более агрессивны и не поддаются лечению. Таким образом, результаты скрининга генов эстрогеновых рецепторов позволят вносить коррективы в лечение больных.

Анализ результатов клинико-генеалогического обследования больных со злокачественными новообразованиями в Украине свидетельствует о том, что у 56,5 % пациентов развитие заболевания обусловлено воздействием генетических факторов. Наследственные формы рака молочной железы составляют 5–10 % в структуре заболеваемости этой формой рака, а частота возникновения рака молочной железы у кровных родственников пробандов в 3–10 раз выше, чем в общей популяции.

В норме BRCA 1 и BRCA 2 являются регуляторами клеточного роста, однако изменения в этих генах могут нарушать нормальную функцию и увеличивать риск развития рака. Мутации в генах BRCA 1 и BRCA 2 составляют до 85 % всех наследственных раков молочной железы и яичника. Если мутации детектированы в этих генах, то рак может развиваться с высокой вероятностью в течение жизни. Индивидуаль-

ные мутации в BRCA 1 или BRCA 2 имеют 50 % вероятности получения альтерации у носительницы мутации или ее детей, независимо от пола.

Нами проводится скрининг женщин группы риска для выявления наиболее общих мутаций BRCA 1 и BRCA 2 на основе мультиплексной ПЦР. Планируем также анализ мутаций методом ПЦР в реальном времени и создание ДНК-микрочипов для одновременного скрининга мутаций расширенного числа генов, ответственных за развитие данной патологии. Идентификация мутаций в генах при наследственных формах онкопатологии имеет решающее значение для профилактической медицины.

Метод ДНК-комет, или электрофореза отдельной клетки, открывает широкие возможности для исследования ДНК-протекторного эффекта, степени повреждения ДНК, активности репаративной системы при воздействии экзогенных факторов, лучевой и лазерной терапии, оценки генотоксичности фармакологических препаратов на нормальные и патологически измененные клетки. Сочетанное использование метода ДНК-комет с другими методами молекулярной биологии, цитологии и иммунологии может использоваться для коррекции терапии и диагностики предраковых и раковых заболеваний. Проводятся исследования по сравнительному анализу репаративной активности ДНК нормальных и патологически измененных клеток при раковых и предраковых состояниях у человека.

Разработка и внедрение молекулярно-генетических методов, которые в настоящее время широко используются для диагностики моногенных и хромосомных болезней, онкологических и инфекционных заболеваний, в судебной медицине — для идентификации личности и установления родства. Кроме того, они применяются для пренатальной диагностики наследственных заболеваний. Революцию в области молекулярной генетики совершило открытие полимеразной цепной реакции (К. Мюллис, 1983). Точность и невысокая стоимость позволили внедрить методы ДНК-диагностики в практическое здравоохранение и на основе ПЦР разработать новые диагностические подходы.

Одним из новейших инструментов биологии и медицины XXI в. являются ДНК-биочипы (biochips), или DNA-microarrays, — размещение химически связанных молекул ДНК, расположенных на подложке размером предметного стекла. Несмотря на миниатюрный размер биочипа, на небольшой площади размещается огромное количество разных молекул ДНК, соответствующих определенным генам. На чипах проводят одновременный анализ работы тысяч и десятков тысяч генов и сравнивают

экспрессию этих генов в здоровых и в раковых клетках. Такие исследования помогают создавать новые лекарственные препараты и быстро выяснять, на какие гены и каким образом эти новые лекарства действуют. Сейчас также разрабатывают белковые микрочипы.

Продолжаются разработки для создания микрочипов на базе нашего НИИ. Начаты работы по созданию микрочипов для детекции экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона, разрабатываются микрочипы для определения экспрессии интерлейкинов и факторов роста. Планируется создание микрочипов для скрининга предрасположенности к раку молочной железы и детекции рака эндометрия.

Медицина сейчас стоит на пороге возможности тестирования генома каждого человека по наиболее значимым патологическим мутациям и создания в ближайшем будущем генетического паспорта. Генетическая индивидуальность определяется однонуклеотидным полиморфизмом, варьирующим числом минисателлитных и микросателлитных последовательностей и наличием ретротранспозонов во фланкирующих последовательностях и интронах гена. Это имеет большое значение для профилактики онкологических и наиболее распространенных мультифакториальных заболеваний, ибо позволяет создать адаптивную среду, предупреждающую развитие патологии.

Большие надежды возлагаются сейчас на исследование такого генетического маркера, как одиночные замены нуклеотидов (однонуклеотидный полиморфизм, или SNP-single nucleotide polymorphism), которые характеризуют вариабельность практически каждого гена человека. Они возникают через каждые 300 пар оснований. Карта одиночных замен нуклеотидов покрывает весь геном человека и важна для выяснения вклада отдельных генов в развитие полигенных мультифакториальных заболеваний.

Геномный скрининг SNP позволяет выявлять гены, участвующие в проявлении полигенных признаков, разрабатывать стандартные подходы к исследованию молекулярной природы предрасположенности к различным заболеваниям и предсказанию индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Самым точным и быстрым методом детектирования SNP является пиросеквенирование — в течение 20 мин анализируется 96 образцов. В настоящее время нами ведутся работы по дизайну праймеров для анализа пиросеквенированием эстрогеновых рецепторов, генов репарации (MLH1, MLH2, MSH и др. ), генов рецепторов натуральных киллеров NK, KIR.

Наряду с разработкой новых молекулярно-генетических методов диагностики, пригодных для клинического применения, продолжается совершенствование цитогенетических методов

исследования и на их основе разрабатываются новые маркеры, характерные для различных заболеваний.

Так, при цитогенетическом исследовании лимфоцитов периферической крови больных раком эндометрия нами показано, что средний уровень aberrаций хромосом в группе больных составил  $(20,5 \pm 2,0) \%$ , а в группе здоровых этот показатель равен  $(2,8 \pm 0,3) \%$ . В группе больных доля клеток с аномалиями кариотипа составила  $8,7 \%$ , aberrации хроматидного типа встречались в  $7,3 \%$  клеток, aberrации хромосомного типа найдены в  $3,5 \%$  клеток.

Среди aberrаций хроматидного типа чаще всего встречались хроматидные разрывы и ахроматиновые пробелы. Aberrации хроматидного типа включали в себя дицентрики и парные ацентрические фрагменты. Клетки с аномалиями кариотипа в группе больных аденокарциномой эндометрия включали анеуплоидные и тетраплоидные клетки. У здоровых женщин клетки с аномалиями кариотипа встречались в  $0,8 \%$  всех исследованных клеток, aberrации хроматидного типа — в  $2 \%$ ; aberrации хромосомного типа не встречались. Аномалии кариотипа у здоровых женщин включали в себя только анеуплоидию.

В последние годы большое внимание уделяют изучению фрагильных участков хромосом. По-видимому, именно в ломких участках происходит разрыв хроматиды с последующей перестройкой хромосомы. В нашем исследовании ломкие сайты хромосом обнаружены в  $14 \%$  всех изученных клеток. Наибольшая частота встречаемости фрагильных сайтов хромосом была в следующих участках:  $5q2.3-3.2$ ;  $2q2.4-3.1$ ;  $1q3.1-3.2$  и составила  $18,9$ ;  $16,2$ ;  $15,1 \%$  соответственно. По данным литературы, район  $5q2.3-3.2$  является «горячей» точкой, в которой происходит разрыв хромосомы. Так, процесс развития рака толстой кишки начинается с делеции  $5q$ ; частые делеции района  $5q3.1$  наблюдают при миелоидных лейкозах и миелодиспластическом синдроме. Дальнейшие исследования помогут нам уточнить онкогены, локализованные в обнаруженных участках хромосом наибольшей ломкости при раке эндометрия. Специфические фрагильные сайты хромосом могут быть выявлены задолго до начала манифестации онкозаболевания, и поэтому цитогенетический метод может применяться в онкопатологии как дополнительный, применяемый для обследования групп риска.

Другим направлением цитогенетических исследований является диагностика хромосомных aberrаций у пациентов с нарушениями репродуктивной функции. Хромосомные aberrации часто являются причиной бесплодия и спонтанных abortов. В результате анализа ка-

риотипов пациентов с нарушениями репродуктивной системы у  $8,3 \%$  обнаружены аномалии числа хромосом, у  $13,1 \%$  наблюдались хромосомные перестройки,  $20,2 \%$  являются носителями хромосомных вариантов, у  $20,5 \%$  выявлена нестабильность, а у  $5,9 \%$  — ломкие участки хромосом.

Основную долю в группе пациентов с аномалиями числа хромосом составляют мозаики по половым хромосомам (синдром Тернера, Клайнфельтера, гонадальный дисгенез). В группе пациентов с хромосомными перестройками чаще всего встречались делеция короткого плеча X-хромосомы, прицентромерные инверсии 1, 9 и 18-й хромосом.

В группе пациентов с хромосомными вариантами больше всего было выявлено экстремальных вариантов прицентромерного гетерохроматина хромосом 1 и Y. У пациентов с нарушенной репродуктивной функцией обнаружена и повышенная частота нестабильности хромосом. Ломкие участки хромосом представлены регионами  $4q2.7-3.2$  и  $Xq2.4-2.5$ . Если суммировать все приведенные факты, то  $67,7 \%$  обследованных пациентов с нарушениями репродуктивной функции имеют те или иные хромосомные аномалии, что свидетельствует о значительном вкладе хромосомных аномалий в патогенез бесплодия и спонтанных выкидышей.

В дальнейшем планируется дополнение классического цитогенетического исследования методами молекулярной цитогенетики: 24-цветный FISH и сравнительная геномная гибридизация. Эти методы позволят углубить и расширить наши исследования.

Следующее перспективное направление молекулярной генетики и генно-инженерной биотехнологии — генная терапия моногенных и мультифакториальных заболеваний. Генная терапия заключается во введении нормального гена в клетки больного с наследственным заболеванием. Первая успешная генотерапия наследственного заболевания была проведена в США в 1990 г. при наследственном тяжелом иммунодефицитном состоянии, обусловленном дефектом фермента лимфоцитов аденозиндезаминазы А.

Среди выполняемых в мире проектов генной терапии более  $60 \%$  приходится на лечение опухолей, примерно по  $15 \%$  — на лечение инфекционных болезней (СПИД, гепатит В, туберкулез и др.), столько же на лечение моногенных заболеваний (муковисцидоз, болезни накопления (мукополисахаридозы), семейная гиперхолестеринемия, гемофилия В и др.).

Однако сегодня широкое внедрение методов генной терапии сдерживается техническими и деонтологическими проблемами. К числу технических проблем может быть отнесено создание эффективных векторов, контроль места

встраивания гена и его экспрессии. Важнейшая деонтологическая проблема — возможные отдаленные последствия вмешательства в геном человека. Этот метод требует дальнейшего анализа генетической безопасности с точки зрения влияния на генофонд человека.

В настоящее время реально существуют возможности с помощью анализа индивидуальных особенностей активности генов и ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарственных препаратов, подбирать индивидуальную оптимальную лекарственную терапию. Принципиально новые способы получения лекарственных препаратов основаны на достижениях генной инженерии. Одно из основных направлений современной фарминдустрии — получение лекарственных препаратов на основе метода рекомбинантных ДНК-технологий. Современная тенденция — это переход от рекомбинантных лекарственных препаратов бактериального происхождения к биопрепаратам, получаемым из молока трансгенных животных.

Преимуществом таких препаратов является то, что они синтезируются эукариотической клеткой и проходят все необходимые посттрансляционные изменения, не требуют выделения и очистки.

О перспективности этого подхода свидетельствуют следующие факты: чтобы обеспечить мировую потребность в IX факторе свертываемости крови (85 кг), достаточно стада из 15–20 трансгенных коров, а для получения фибриногена, потребность в котором больше (3 т), — стада из 500 коров.

Молекулярно-генетические методы широко используются в современных репродуктивных технологиях. Дальнейшего серьезного изучения требуют такие вопросы, как клонирование человека, возможность коррекции генотипа на уровне гамет и зигот. Так же, как и генотерапия, это связано с вмешательством в геном человека, которое может привести к существенным изменениям генофонда отдельных популяций или вида человека в целом.

С другой стороны, использование методов терапевтического клонирования с целью получения стволовых соматических клеток открывает огромные перспективы в трансплантоло-

гии и патогенетическом лечении многих болезней терапевтического профиля. Для этого создается (клонировается) эмбрион, генетически идентичный клеткам пациента. Клетки эмбриона способны развиваться в любую человеческую ткань или орган и, в отличие от пересаженных органов, не отторгаются иммунной системой, которая воспринимает их как собственные.

Однако для дальнейшего развития терапевтического клонирования должен быть прежде всего решен вопрос, с какого момента клон является развивающейся человеческой личностью и не может рассматриваться просто как источник стволовых клеток.

Помимо этических проблем, применение стволовых клеток ограничивают биологические сложности. Во-первых, велик риск того, что в условиях взрослого организма они сформируют не здоровую ткань, а опухоль. Во-вторых, многие исследователи до сих пор ставят под сомнение уже полученные результаты своих коллег. Эксперименты со стволовыми клетками законодательно ограничиваются в США и Великобритании. Запрет на использование стволовых клеток намеревается ввести и Европарламент: многие видят большую проблему в том, что при их получении гибнет эмбрион.

Запреты на эксперименты со стволовыми клетками пытаются обойти многие ученые. Одна из таких возможностей — организация банка клеток, модифицированных таким образом, чтобы не вызывать отторжения в организме реципиента. Другие медики пытаются использовать для пересадки стволовые клетки, основываясь на предположении о том, что их также можно заставить развиваться в любую ткань.

Внедрение современных молекулярно-генетических методов в практику здравоохранения, активное выявление генов предрасположенности среди населения к наследственно-обусловленным заболеваниям играет большую роль в профилактике и выявлении групп повышенного риска к развитию мультифакториальных и онкологических заболеваний. Геномные исследования служат основой для разработки методов лечения.

УДК 617.753.2:617.713-071-073

Г. Ю. Венгер, д-р мед. наук, проф., А. М. Солдатова, д-р мед. наук, проф.,  
С. М. Єпішева, канд. мед. наук, Л. В. Венгер, канд. мед. наук

## АНАТОМО-ОПТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОГОВОЇ ОБОЛОНКИ ОКА ПРИ ПРОГРЕСУЮЧІЙ КОРОТКОЗОРОСТІ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 617.753.2:617.713-071-073

Г. Е. Венгер, А. М. Солдатова, С. Н. Епишева, Л. В. Венгер  
АНАТОМО-ОПТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА  
ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ БЛИЗОРУКОСТИ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Обследовано 136 больных (272 глаза) с прогрессирующей близорукостью. Изучены биометрические показатели и рефракция глаза, толщина роговицы, зрительные функции. Установлено, что у 54,8 % больных с приобретенной близорукостью наблюдается истончение роговицы по сравнению с контрольной группой: у 8,8 % больных — в центральной зоне роговицы, у 29,1 % — по периферии и у 16,9 % — во всех ее отделах. Толщина роговицы уменьшалась, а горизонтальный диаметр ее увеличивался с прогрессированием миопии.

**Ключевые слова:** близорукость, рефракция глаза, биометрия глаза, роговица.

UDC 617.753.2:617.713-071-073

G. Yu. Venger, A. M. Soldatova, S. M. Yepisheva, L. V. Venger  
ANATOMY AND OPTICAL FEATURES OF THE CORNEA IN PROGRESSIVE MYOPIA  
*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

136 patients (272 eyes) with progressive myopia were examined. The biometric indexes refraction of the eye, corneal thickness, visual function were studied. It was established, that 54,8 % of patients with acquired myopia have had more thinning cornea in comparison with the control group: 8,8 % of patients — in the centre of the cornea, 29,1 % of patients — on the periphery and 16,9 % — in all segments. The corneal thickness has been decreased but the horizontal diameter of the cornea has been increased with the progression of the myopia.

**Key words:** myopia, refraction of the eye, biometria of the eye, cornea.

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної офтальмології є короткозорість, яка становить значну питому вагу в патології органа зору. В Україні кількість хворих на міопію перевищує 10 млн [1]. Це захворювання призводить до обмеження у виборі людиною спеціальності, а в деяких випадках — до інвалідності з дитинства [2]. Слід особливо відмітити, що у найближчому майбутньому не передбачається зниження розповсюдженості короткозорості у зв'язку зі зростанням рівня освіти та інтелектуального потенціалу, які супроводжуються збільшенням навантаження на орган зору. Останніми роками дитяча інвалідність внаслідок короткозорості в Україні збільшилась у різних областях в 2–3 рази, її питома вага в структурі інвалідності хворих із природженою та набутою в дитячому та юнацькому віці патологією очей становить 34–38 % [3]. До 2005 р. порівняно з 1977 р. прогнозується значне, подальше

підвищення інвалідності внаслідок короткозорості: серед мешканців міста — більш ніж у 2 рази, у сільських жителів — до 3,5 разу [4]. Медико-соціальна значущість проблеми збільшується у зв'язку з тим, що короткозорість розвивається у дітей та осіб працездатного віку, тому боротьба з короткозорістю — важливе медико-соціальне завдання, для розв'язання необхідні подальше вивчення патогенезу й розробка нових ефективних методів лікування.

Численними дослідженнями доведено, що анатомічну основу прогресуючої короткозорості становить значне розтягнення та деформація заднього відділу склери ока [5; 6].

Останніми роками з'явилися окремі роботи, в яких показано, що у деякої частини міопів розтягується також передній відділ склеральної оболонки ока. Це становить причину слабкості акомодатії й сприяє значному прогресуванню короткозорості [7; 8].



Дані щодо змін рогової оболонки ока при прогресуючій короткозорості надзвичайно суперечливі. О. Б. Друкман [9], О. І. Дашевський [10] та інші вважають її оптичні параметри при міопії незмінними й такими, що дорівнюють показникам при еметропії. Однак у деяких роботах повідомляється про зміни окремих анатомо-оптичних показників рогової оболонки при короткозорості: збільшення діаметра [8; 11], зменшення товщини [12], посилення чи послаблення рефракції [13].

Разом із тим у літературі відсутні дані відносно комплексного дослідження біометричних показників і динаміки змін рогівки при прогресуванні короткозорості. Вивчення цих питань розширить уявлення про патогенез короткозорості й може бути підставою для розробки нових методів її лікування. Слід також враховувати, що останніми роками значного розповсюдження набули рефракційні операції на рогівці при короткозорості [14; 15], при цьому товщина й рефракція рогівки є найважливішими параметрами у до-, інтра- та післяопераційному періодах, тобто зміни анатомо-оптичних параметрів рогівки можуть обмежити можливості рефракційної хірургії.

Проведений аналіз даних літератури свідчить про актуальність комплексного дослідження анатомо-оптичних особливостей рогової оболонки ока при короткозорості для підвищення ефективності її лікування.

Мета роботи — вивчити біометричні показники рогівки в різних анатомо-топографічних зонах залежно від ступеня короткозорості й визначити взаємозв'язок одержаних даних з анатомо-оптичними показниками ока при прогресуванні цього захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено клінічні спостереження 136 хворих (272 ока) на набуту прогресуючу короткозорість віком від 8 до 17 років. Із них у 62 хво-

рих (124 ока, 45,6 %) була міопія слабкого, у 49 (98 очей, 36,0 %) — середнього, у 25 (50 очей, 18,4 %) — високого ступеня. Контрольну групу становили 38 здорових осіб (76 очей) з еметропією того ж віку.

Методи дослідження: візометрія, біомікроскопія з вимірюванням горизонтального діаметра рогівки, офтальмоскопія, ультразвукова біометрія ока та кератопахіметрія, скіаскопія, рефрактометрія, дослідження заломлюючої сили рогівки.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати вивчення анатомо-оптичних показників очей міопів подано в табл. 1. Довжина передньо-задньої осі ока в контрольній групі еметропів дорівнювала ( $23,11 \pm 0,02$ ) мм, а при прогресуванні міопії зростала й дорівнювала такій при міопії слабкого ступеня — ( $24,20 \pm 0,02$ ) мм, середнього ступеня — ( $25,12 \pm 0,04$ ) мм, високого ступеня — ( $26,15 \pm 0,04$ ) мм. Анатомо-оптичні параметри рогової оболонки також змінювалися з прогресуванням короткозорості: її горизонтальний діаметр збільшувався і становив відповідно ( $10,56 \pm 0,01$ ), ( $10,63 \pm 0,02$ ), ( $10,90 \pm 0,003$ ), ( $11,51 \pm 0,02$ ) мм, а товщина рогівки ставала меншою й дорівнювала в центрі ( $0,561 \pm 0,001$ ), ( $0,555 \pm 0,002$ ), ( $0,542 \pm 0,003$ ), ( $0,521 \pm 0,007$ ) мм, в парацентральної зоні — ( $0,582 \pm 0,002$ ), ( $0,571 \pm 0,04$ ), ( $0,552 \pm 0,004$ ), ( $0,532 \pm 0,006$ ) мм, по периферії — ( $0,782 \pm 0,002$ ), ( $0,763 \pm 0,003$ ), ( $0,742 \pm 0,005$ ) і ( $0,718 \pm 0,008$ ) мм (різниця між усіма групами статистично вірогідна).

Для вивчення особливостей клінічного перебігу прогресуючої короткозорості при різній товщині рогівки хворі були поділені на 4 підгрупи: із нормальною товщиною рогівки; зі зменшенням товщини рогівки в центрі; зі зменшенням товщини рогівки по периферії; зі змен-

Таблиця 1

Анатомо-оптичні показники ока при міопії різного ступеня,  $M \pm m$

Показники	Еметропія (контроль), n = 76	Ступінь міопії		
		слабкий, n = 124	середній, n = 98	високий, n = 50
Довжина передньозадньої осі ока, мм	$23,11 \pm 0,02$	$24,20 \pm 0,02^*$	$25,12 \pm 0,04^*$	$26,15 \pm 0,04^*$
Горизонтальний діаметр рогівки, мм	$10,56 \pm 0,01$	$10,63 \pm 0,02^*$	$10,90 \pm 0,03^*$	$11,51 \pm 0,01^*$
Товщина рогівки в центрі, мм	$0,561 \pm 0,001$	$0,555 \pm 0,002^*$	$0,542 \pm 0,003^*$	$0,521 \pm 0,007^*$
Товщина рогівки по периферії, мм	$0,782 \pm 0,002$	$0,763 \pm 0,003^*$	$0,742 \pm 0,005^*$	$0,718 \pm 0,008^*$
Товщина кришталика, мм	$3,61 \pm 0,03$	$3,53 \pm 0,01^*$	$3,38 \pm 0,01^*$	$3,25 \pm 0,02^*$
Глибина передньої камери, мм	$3,52 \pm 0,01$	$3,46 \pm 0,01^*$	$3,61 \pm 0,03^*$	$3,87 \pm 0,05^*$
Клінічна рефракція ока, дптр		$-1,95 \pm 0,14^*$	$-4,49 \pm 0,17^*$	$-7,96 \pm 0,21^*$
Заломна сила рогівки, дптр	$42,50 \pm 0,05$	$42,28 \pm 0,18$	$42,25 \pm 0,19$	$42,91 \pm 0,15^*$

Примітка. \* — Вірогідна відмінність порівняно з контролем та іншими групами міопів ( $P < 0,05$ ).

Розподіл хворих на міопію залежно від товщини рогівки та ступеня захворювання

Товщина рогівки	Еметропія (контроль), n=76/100	Ступінь міопії			
		слабкий, n=124/100	середній, n=98/100	високий, n=50/100	усього, n=272/100
Нормальна	72/94,8	87/70,2	30/30,6	6/12,0	123/45,2
Зменшена в центрі	2/2,6	6/4,8	10/10,2	8/16,0	24/8,8
Зменшена по периферії	2/2,6	25/20,2	38/38,8	16/32,0	79/29,1
Зменшена в усіх відділах	—	6/4,8	20/20,4	20/40,0	46/16,9

Примітка. В чисельнику — абсолютна кількість очей, у знаменнику — відсотки.

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок між анатомо-оптичними показниками очей і товщиною рогівки в центрі та по периферії при короткозорості,  $r \pm m$ 

Показники	Товщина рогівки в центрі	Товщина рогівки по периферії	P
Довжина передньозадньої осі ока	-0,51 ± 0,03	-0,59 ± 0,02	<0,05
Горизонтальний діаметр рогівки	-0,52 ± 0,04	-0,83 ± 0,02	<0,001
Товщина кришталика	0,38 ± 0,04	0,54 ± 0,05	<0,05
Глибина передньої камери	-0,54 ± 0,02	-0,13 ± 0,03	<0,001
Заломна сила рогівки	-0,78 ± 0,04	-0,17 ± 0,03	<0,001
Клінічна рефракція ока	-0,33 ± 0,05	-0,51 ± 0,06	<0,05

Примітка. P — вірогідність кореляції.

шенням товщини всіх відділів рогівки. Під зменшенням товщини рогівки в центрі розуміли товщину її менше 0,540 мм, по периферії — менше 0,740 мм, тому що в контрольній групі такі показники були лише в 2,6 % випадків.

Розподіл хворих залежно від товщини рогівки подано у табл. 2.

Наведені дані свідчать про те, що при міопії стоншення рогівки по периферії спостерігається частіше, ніж у центрі. Частота цієї ознаки зростає з прогресуванням міопії, а при міопії високого ступеня найчастіше стоншуються усі відділи рогівки.

Проведений парний кореляційний аналіз одержаних анатомо-оптичних даних дозволив виявити низку закономірностей (табл. 3).

Між товщиною рогівки в центрі та величиною її горизонтального діаметра встановлений зворотний зв'язок, а між товщиною рогівки по периферії й тим самим показником — сильний зворотний зв'язок. Спостерігався також значний прямий зв'язок між товщиною рогівки по периферії й товщиною кришталика, що пояснює значне, у 1,5–2 рази, залежно від стадії міопії, зниження резервів абсолютної та відносної акомодатії на очах зі зменшенням товщини рогівки по периферії.

Встановлено також значний зворотний зв'язок між заломною силою рогівки й товщиною її у центрі, а рефракція ока мала помірний зворотний зв'язок із товщиною рогівки в центрі та значний зворотний зв'язок із товщиною рогівки по периферії.

## Висновки

1. Встановлено, що у 54,8 % хворих на набуту короткозорість наявне зменшення товщини рогівки, найчастіше у її периферичних відділах, яке прогресує з розвитком захворювання і виявляється при міопії слабого ступеня — у 29,8 %, середнього — у 69,4 %, високого — у 88 % випадків.

2. У хворих на набуту короткозорість зменшення товщини рогівки поєднується зі збільшенням її горизонтального діаметра й довжини передньозадньої осі ока, що свідчить про розтягнення рогової оболонки ока з прогресуванням захворювання.

3. Зменшення товщини рогівки є одним із об'єктивних критеріїв прогресування короткозорості, що передбачає включення кератопахіметрії до комплексу обов'язкових досліджень хворих на це захворювання для визначення раціональної тактики лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Сергиенко Н. М. Близорукость: проблемы и решения // Междунар. мед. журнал. — 1999. — № 1. — С. 78-80.
2. Инвалидность с детства вследствие патологии органа зрения в Украине, ее причины и возможности предупреждения / И. Л. Ферфильфайн, Т. В. Крыжановская, Т. А. Алифанова, Е. В. Гопка // Офтальмол. журнал. — 1994. — № 1. — С. 1-5.
3. Тяжелая патология глаз у детей и инвалидность / И. Л. Ферфильфайн, Т. В. Крыжановская, Т. А. Алифанова и др. // Там же. — 1997. — № 4. — С. 225-229.

4. Повещенко Ю. Л. Прогнозируемый уровень инвалидности вследствие близорукости в Украине // Тези ІV Міжнар. конф. офтальмол., 1–2 жовтня 1998 р., Київ. — К., 1998. — С. 202-203.

5. Ферфильфайн И. Л. Анатомо-топометрические параметры близоруких глаз // Вестн. офтальмологии. — 1982. — № 3. — С. 42-44.

6. Аветисов Э. С. Близорукость. — М.: Медицина, 1999. — 286 с.

7. Кондратенко Ю. Н. Лечение и профилактика прогрессирующей близорукости на основании гипотезы рефрактогенеза человеческого глаза: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08 // Киев. гос. ин-т усов. врачей. — Одесса, 1990. — 209 с.

8. Риков С. О. Дослідження патогенетичних механізмів короткозорості: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 // Ін-т ОХ і ТТ ім. В. П. Філатова АМН України. — Одеса, 1993. — 16 с.

9. Друкман А. Б. О некоторых анатомо-оптических особенностях глаз с миопией // Вестн. офтальмологии. — 1978. — № 6. — С. 33-35.

10. Дашевский А. И. О корреляциях основных элементов анатомо-оптической системы глаз // Офтальмол. журнал. — 1983. — № 4. — С. 209-213.

11. Сергиенко Н. М., Рыков С. А. Аккомодативная функция при близорукости // Там же. — 1988. — № 6. — С. 338-341.

12. Солодкий Н. З. Совершенствование технологии кератотомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 // Ин-т ГБ и ТТ им. В. П. Филатова АМН Украины. — Одесса, 1993. — 23 с.

13. Лапочкин В. И. Приобретенная близорукость: диагностика, клиника, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08 // МНТК «Микрохирургия глаза». — М., 1998. — 45 с.

14. Федоров С. Н. Опыт 8000 операций передней радикальной кератотомии // Тез. докл. VII съезда офтальмол. УССР, 13–15 ноября 1984 г. — Одесса, 1984. — С. 187-188.

15. Knorz M. C. Laser in situ Keratomileusis for moderate and high myopia and myopic astigmatism // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 932-940.

УДК 616.728.2-001.6-053.1-07-08

Я. Б. Куценко, А. Я. Вовченко

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА — ОДНА ИЗ ВАЖНЕЙШИХ ПРОБЛЕМ ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИИ

*Институт травматологии и ортопедии АМН Украины, Киев, Украина*

УДК 616.728.2-001.6-053.1-07-08

Я. Б. Куценко, Г. Я. Вовченко

## РАННЯ ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ПРИРОДЖЕНИХ ПОРУШЕНЬ ФОРМУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА — ОДНА З НАЙВАЖЛИВІШИХ ПРОБЛЕМ ДІТЯЧОЇ ОРТОПЕДІЇ

*Институт травматології та ортопедії АМН України, Київ, Україна*

Проаналізовано результати УЗ-досліджень більш як 10 000 немовлят. Визначені різні варіанти формування кульшового суглоба та їх інтегральна залежність. Обговорено механізми порушень формування кульшового суглоба з точки зору дитячого ортопеда і визначено концептуальні позиції.

**Ключові слова:** природжені аномалії, кульшовий суглоб, діти.

UDC 616.728.2-001.6-053.1-07-08

Ya. B. Kutsenok, A. Ya. Vovchenko

## EARLY DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE HIP JOINT — ONE OF THE MOST IMPORTANT PROBLEM OF PEDIATRIC ORTHOPEDICS

*The Institute of traumatology and orthopedics of AMS of Ukraine, Kiev, Ukraine*

Results of ultrasound investigations of 10,000 nursing were analyzed. Different kinds of formation of the hip joint and their integrative dependence were determined. Mechanism of malformations of the hip joint from point of pediatric orthopedist's view was discussed and conceptual position was detected.

**Key words:** congenital malformations, hip joint, children.

### Введение

Врожденные нарушения формирования тазобедренного сустава (ВНФТС) являются самым частым заболеванием опорно-двигательной системы детей, которое встречается в Украине в 100–200 случаях на 1000 новорожденных [2; 6; 9; 12]. Существенное повышение частоты рождения детей с ВНФТС отмечено в последнее де-

сятилетие [3; 6; 9; 10; 12]. В Киеве только 20–25 % детей рождаются с нормальными (зрелыми согласно возрастным нормативам) тазобедренными суставами (ТС) [9]. По-видимому, это связано с неблагоприятными экологическими условиями и с тем, что дети рождаются от матерей, которые в детстве, в том числе раннем, подвергались воздействию аварии на ЧАЭС [10; 11].

Дети с невылеченным в первые месяцы жизни ВНФТС в последующем нуждаются в многомесячном, иногда и многолетнем лечении, эффективность которого резко снижается. При тяжелом ВНФТС — врожденном вывихе или подвывихе бедра (ВВБ и ВПБ) — дети являются инвалидами с детства [8; 15].

Более частое поражение ТС (не только ВНФТС) по сравнению с другими суставами человека связано с его меньшей резистентностью к воздействию «вредных» факторов, обусловленной, согласно антропогенной теории, тем, что переход к двуподной ходьбе существенно изменил биомеханику именно ТС [8; 15].

Нарушения формирования ТС могут возникать не только внутриутробно, но и после рождения. Понятие «дисплазия» охватывает все случаи неправильного роста и развития независимо от времени и причины их возникновения [5].

Действительно, если формирование органов и систем человека продолжается, по крайней мере, до окончания роста, то и его нарушение (и нормализация) возможны и в постнатальном периоде.

Это основополагающее положение является базисом для определения стратегии лечения ВНФТС [7; 8; 13; 15].

К. Lindemann, один из авторитетнейших знатоков проблемы ВВБ, отмечал: «коренная задача лечения ВВБ — повлиять на доразвитие ТС после вправления» [14]. Если у ребенка был не ВВБ, а ВНФТС без смещения головки бедра, то коренная задача от этого не меняется — повлиять, разумеется, положительно на ФТС. Интенсивность ФТС с возрастом резко снижается, поэтому эффективность лечения существенно выше и сроки короче, если оно начато в возрасте до 5–6 нед, чем в 3 мес и старше, то есть максимально ранние диагностика и лечение ВНФТС являются ключом для решения этой проблемы и ключом единственным. Никакая усовершенствованная «отмычка» не может заменить ключ. Хотя, конечно, совершенствовать технологии лечения необходимо и возможно.

### Материалы и методы исследования

В консультативную поликлинику и в отдел функциональной диагностики и реабилитации ИТО АМНУ ежемесячно обращаются 100–150 детей в возрасте до года с подозрением или диагнозом ВНФТС.

С 1988 г. используется ультразвуковое исследование (УЗИ) ТС по методике профессора Р. Граф, которое по праву считается золотым стандартом ранней диагностики ВНФТС.

К настоящему времени накоплен значительный опыт — свыше 10 000 УЗИ ТС младенцев.

Установлена частота ВНФТС от 100 до 200 на 1000 новорожденных (скрининговая группа). Естественно, среди обратившихся в институт с подозрением или уже с предположительным (или установленным) диагнозом частота выявляемой (подтвержденной) патологии ТС значительно выше (до 80 %).

Ультразвуковое исследование ТС проводилось на аппаратах Sonoline SLI и ATL 3500 линейными датчиками 5 и 7,5 МГц по методу проф. Р. Граф, который авторы статьи освоили на международных курсах (Штольцальпы, Австрия).

### Результаты исследования и их обсуждение

В отечественной ортопедической литературе принято различать 4 варианта формирования (зрелости) ТС: норма, врожденная дисплазия (ВД) ТС, ВПБ и ВВБ. В Международной классификации болезней последнего пересмотра (МКХ 10) различают «врожденный вывих и подвывих стерна та нестійке стегно: схильність до підвивиху або до вивиху стегна».

Таким образом, понятие дисплазия — дословно нарушение развития (формирования) — заменено на «схильність» к заболеванию. Нам представляется, что общепринятый в медицинской литературе термин «дисплазия» скорее отвечает сущности процесса, чем не совсем понятная «схильність». Это — «сердце красавицы склонно к измене и перемене», а не тяжелое нарушение формирования ВДТС, конечно, может привести к вывиху или подвывиху бедра, но возможно в результате последующего доразвития и формирование полноценного (зрелого) ТС.

Кстати, чем отличается «схильність до підвивиху» от «схильності до вивиху» мы не знаем и подозреваем, что этого не знает никто. Ведь уже реализованная «схильність» к подвывиху отнюдь не гарантирует от последующего смещения бедра и образования вывиха. Скорее наоборот. Дальнейшее, более тяжелое нарушение формирования, задержка вместо доразвития, которая привела к подвывиху бедра, имеет тенденцию, «склонна» к последующему смещению головки бедра, вплоть до полного нарушения контакта суставных концов (вывиха) и к дальнейшему отставанию развития ТС, то есть, прогрессированию НФТС в сравнении с возрастным показателем нормы.

Исходя из вышеизложенного, факторы риска (ФР) НФТС можно разделить на дородовые и постнатальные. Нам представляется, что термин «дородовые» в данном контексте точнее, чем «врожденные», хотя общепринятое сочетание слов ВДТС, ВВБ и ВПБ больше соответствует сути ВНФТС, чем, например, дородовый (в смысле образовавшийся до рождения) вывих

бедра. Дети редко рождаются с вывихом бедра (полной потерей контакта головки и впадины). Такие ВВ предлагают называть тератологическими, эмбриональными [15]. До появления УЗИ этот диагноз устанавливался редко, так как выявление вывиха на рентгенограмме 3-месячного ребенка не гарантировало, что он родился с вывихом. Основоположник учения о ВВВ А. Lorenz назвал свою монографию «Так называемый врожденный вывих бедра» [8; 14; 15]. Однако с практической точки зрения сложно дифференцировать тератологический вывих и ВВВ. Выявив вывих бедра на сонограмме (рентгенограмме) ребенка в возрасте старше 1 мес, невозможно с 100%-й вероятностью установить, родился ли ребенок уже с вывихом, или головка бедра сместилась из впадины после рождения.

К дородовым ФР относится наследственность, наличие в семье больных не только с ВНФТС, но и такими заболеваниями, как деформирующий коксартроз или артроз других суставов у взрослых, которые, как известно, не менее чем в половине случаев связаны с дисплазией. Фактором риска у ребенка является наличие других врожденных заболеваний и пороков развития, более манифестирующих, чем ВНФТС. Эти заболевания могут быть обусловлены действием «вредных» факторов в период эмбрионального развития. Даже относительно «небольшое» вредное воздействие в первые 2 мес после зачатия может вызвать грубые повреждения эмбриона и врожденные уродства. Факторами риска НФ плода, его органов и систем являются также заболевания и «вредные привычки» родителей, патологическая беременность, недоношенность, неблагоприятные материально-бытовые и санитарно-гигиенические условия их жизни и трудовой деятельности. С этой точки зрения, важнейшее значение имеют экологические факторы, что было убедительно доказано в диссертационных исследованиях С. И. Верещагина, С. Е. Гурьева, В. Г. Климовидного [2; 3; 6].

Под наблюдением ИТО АМНУ среди детей, обратившихся в кабинет УЗИ, только в 20 % обнаружены «зрелые» соответствующие возрастным нормативам ТС. Мы понимаем, что невозможно достоверно судить о частоте ВНФТС по обращаемости в ИТО. При скрининговом осмотре зрелые ТС отмечались в 2 раза чаще (около 40 %).

По нашим наблюдениям, процент детей, родившихся в г. Киеве с ВНФТС, к счастью, не тяжелыми, в последнее десятилетие вырос в 2 раза. Этот, казалось бы, парадоксальный факт (после аварии на ЧАЭС прошло больше 15 лет) мы объясняем тем, что радиоактивность окружающей среды уменьшилась, но матери детей, родившихся в 2001–2003 гг., подверглись ра-

диоактивному облучению, которое вредно повлияло на их репродуктивную функцию, в детском и даже раннем детском возрасте.

Важными являются также «механические» ФР. Среди детей, родившихся в ягодичном предлежании, частота ВНФТС, в том числе ВПБ и ВВВ в 2–10 раз выше. Меньшее значение имеет маловодье, наличие в матке рубцов, опухолей. Среди первородок процент патологии ТС выше, что объясняется большим давлением стенок матки на плод.

Факторы риска нарушения постнатального ФТС также можно разделить на 2 группы: биологические — заболевания матери и ребенка, искусственное вскармливание, недостаточное использование природных факторов, аэро-, гелио- и гидротерапии; и механические — тугое пеленание, приводящая контрактура бедер (ограничение отведения). Ограничение отведения бедер менее 45° остается одним из главных симптомов ВНФТС, но одновременно оно является важным фактором, препятствующим «нормальному» ФТС. Например, при ограничении отведения у детей с ДЦП: ребенок может родиться с нормальным, зрелым соответственно возрасту, ТС, но вектор равнодействующей отводящих и приводящих мышц будет направлен не в центр вертлужной впадины, что способствовало бы ее полноценному до развитию, а на верхнелатеральные отделы, что неблагоприятно сказывается на ФТС. Аналогичный механизм и пеленания со сведенными ножками, «свивания». Из заболеваний раннего детского возраста, которые могут (не обязательно) нарушить ФТС, наибольшее значение имеют рахит, дисбактериоз, нарушающие белковый и минеральный обмен, и ДЦП с гипертонусом приводящих мышц, создающим неблагоприятные биомеханические условия ФТС.

Таким образом, мы рассматриваем ФТС, как эволюционно детерминированный процесс, подверженный влиянию эндогенных и экзогенных факторов, которые действуют и в эмбриональном, и в плодном, и в послеродовом периоде. Биомеханические условия ТС в масштабе эволюции при осуществлении перехода от 4-подной к 2-подной ходьбе изменились относительно не так уж давно. По-видимому, не случайно практически все млекопитающие встают и передвигаются на 4 ногах через несколько дней, в крайнем случае недель, после рождения, а человеческие «детеныши» только через 8–10 мес. До этого срока даже сформированный в соответствии с возрастными нормативами ТС «физиологически незрелый». Отставание от возрастных нормативов на 2 стандартных отклонения и больше [13; 15], выявленное на сонограмме (рентгенограмме) — это уже не

физиологическая незрелость, а ДТС. Дифференцировать ДТС и ВДТС можно только при наблюдении в динамике (УЗИ в роддоме). Сохранение физиологической для данного возраста незрелости у детей старшего возраста является патологией — дисплазией. Количественные изменения переходят в качественные.

С нашей точки зрения, попытка поставить ребенка на ножки раньше времени чревата перегрузкой незрелого физиологически, а иногда патологически ТС, то есть ФР ДТС.

Среди ТС новорожденных часть врожденно устойчива (резистентна) к экзогенным вредностям — ФР НФТС, конечно, не абсолютно. В эксперименте у новорожденных щенят и крольчат удавалось моделировать вывих бедра сочетанием механических (приведением бедер) и биохимических факторов (гормон релаксин).

Вторая группа — новорожденные, родившиеся с физиологически зрелыми (соответствующими возрастным нормативам) ТС, но потенциально менее устойчивыми к воздействию ФР.

Третью группу составили дети, родившиеся с патологией ВДТС, ВПБ или ВВБ.

Менее выраженная патология ВДТС может «самоизлечиться». Известны доказанные случаи «самоизлечения» даже ВВБ. Мы считаем термин «самоизлечение» в данном случае некорректным. Речь идет об излечении без использования «стандартного» ортопедического лечения стременами или аппаратами вследствие ошибок врачей или неграмотности, недисциплинированности родителей. Но в комплекс «стандартного» лечения таких детей входят и другие ортопедические мероприятия: не только фиксация ножек в сгибании и отведении, но и правильное пеленание, ЛФК, массаж и общебиологические, способствующие формированию младенца — питание, аэро-, гелио- и гидротерапия, витамины, препараты кальция и фосфора. Поэтому «самоизлечение» — это не какой-то не связанный с условиями ведения ребенка процесс. Доразвитие ТС (коренной вопрос лечения НФТС) было обеспечено в этих случаях другими, положительно влияющими на ФТС (то есть лечебными) факторами.

К сожалению, пока мы не можем достоверно прогнозировать ФТС в каждом отдельном случае с одинаковой по всем параметрам сонограммой (рентгенограммой) ТС, так как на сонограмме не видно ни какому «отягощению» был подвергнут ребенок (его ТС) до обращения к нам, ни насколько велики потенциальные возможности к «самоизлечению». Трудно прогнозировать и ФР НФТС после нашей консультации. Например, у матери пропадет молоко. Она выполнит назначенные рекомендации полностью, частично или совсем не будет выполнять.

Вышеизложенное позволяет рекомендовать максимально раннее (еще в роддоме) выявление и лечение детей с ВНФТС. Единственным эффективным методом диагностики является ультразвуковой скрининг ТС в родильном доме. Иногда считается, что альтернативой скрининга является «выборочное» УЗИ ТС всех детей с подозрением на ВНФТС на основании симптомов патологии или ФР. Однако ФР в виде патологического течения беременности или неблагоприятные экологические факторы регистрируются в Украине у подавляющего большинства новорожденных, остальные ФР тоже не редкость. Почти у всех имеются более или менее дальние родственники, лечившиеся по поводу дисплазии, то есть и альтернатива выборочного УЗИ ТС только «по подозрению» включает практически всех новорожденных.

В таких странах, как Австрия, Швейцария, Германия УЗ-скрининг ТС в родильных домах декретирован и оплачивается из страховых средств. В странах СНГ, в частности в Украине, УЗ-скрининг ТС проводится только в отдельных роддомах (Мукачеве, Симферополь, Черкассy). Положительный опыт этих учреждений и материально-технические возможности большинства родильных домов в виде аппаратов УЗИ и кадров врачей-специалистов УЗД позволяют рекомендовать в Украине эту апробированную схему ранней диагностики ВНФТС — УЗ-скрининг ТС новорожденных.

### Вывод

Институт травматологии и ортопедии АМНУ и авторы этой статьи располагают значительным опытом раннего выявления и лечения ВН ФТС. Установлено, в первую очередь благодаря УЗИ ТС, что наиболее интенсивное ФТС происходит в первые 5–6 нед после рождения. Именно в этом возрасте, чем раньше тем лучше, и следует диагностировать ВН ФТС и начинать лечение. На ФТС плода и в постнатальном периоде влияют многочисленные эндогенные и экзогенные факторы, которые и определяют зрелость ТС, ее соответствие календарному возрасту. По замечательному высказыванию К. А. Тимирязева: «Песчинка может склонить чувствительные весы природы». «Песчинок» много, и разных, индивидуальная «чувствительность» ТС различается очень существенно, но всегда снижается, и очень интенсивно, от эмбрионального периода к плодному, периоду новорожденности и далее. Помимо УЗ-скрининга в родильных домах или, в крайнем случае, в детских поликлиниках детям в возрасте до 5–6 нед во всех случаях выявления даже минимальных

ВНФТС (в пределах 2 стандартных отклонений) или детям с ФР следует проводить УЗ-мониторинг в возрасте 1,5 и 3 мес.

Можно допустить, что выявление НФТС в постнатальном периоде, которое, как было отмечено выше, обусловлено экзогенными ФР, может быть высокочувствительным маркером их наличия. Поэтому ортопед может и должен ставить перед педиатром на основании обнаруженной на сонограмме незрелости ТС вопрос о наличии таких заболеваний, как рахит, дисбактериоз, и назначать детям не только «ортопедическое», но и «педиатрическое» лечение.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Верещакін С. І.* Порушення формування опорно-рухового апарату у дітей дошкільного віку в промислових районах Донбасу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14. 01. 21 — К., КНДІТО, 2000. — 19 с.
2. *Вовченко Г. Я.* Раннє виявлення порушень формування кульшового суглоба. Клініко-сонографічне дослідження: Дис. ... канд. мед. наук: 14. 01. 20. — К., 1995. — 167 с.
3. *Гур'єв С. О.* Порушення розвитку опорно-рухової системи у дітей в екологічно-несприятливих регіонах. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14. 01. 20. — К., КНДІТО, 1995. — 48 с.
4. *Дем'ян Ю. Ю.* Рання діагностика та лікування вродженого звиху стегна у недоношених і дітей з супутніми соматичними захворюваннями: Дис. ... канд. мед. наук: 14. 01. 21. — К., 2000. — 212 с.
5. *Дисплазия* // Большая мед. Энциклопедия. — М., 1997. — С. 1076.
6. *Клімовицький В. Г.* Природжені пороки розвитку органів опори та руху у новонароджених екокривозивних регіонів Донбасу (фактори ризику, патогенез, профілактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14. 01. 21 — К., КНДІТО, 1998. — 28 с.
7. *Крисюк А. П., Бурин М. Д.* Обстеження та діагностика опорно-рухових розладів у дітей. — Київ; Хмельницький, 2002. — 211 с.
8. *Куценко Я. Б., Рула Э. А., Мельник В. В.* Врожденная дисплазия тазобедренного сустава, врожденные подвывихи и вывих бедра. — К.: Здоров'я, 1992. — 182 с.
9. *Куценко Я. Б., Вовченко А. Я.* Врожденные нарушения формирования тазобедренного сустава: ранняя диагностика, профилактика, лечение // Doctor. — 2003. — № 4. — С. 82-85.
10. *Комплексна профілактика і реабілітація дітей з патологічними змінами в кістковій системі, народжених після аварії на ЧАЕС, та особливості їх диспансеризації: Метод. рекомендації / О. М. Лук'янова, Ю. Г. Антипкін, Л. П. Арабська та ін.* — К., 2000. — 24 с.
11. *Фізичний розвиток та структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей, які мешкають в зоні радіаційного контролю / О. М. Лук'янова, В. В. Поворознюк, Ю. Г. Антипкін та ін.* // Проблеми остеології. — 1999. — Т. 2. — С. 20-27.
12. *Резник Б. Я., Мишков І. П.* К вопросу о распространности врожденных пороков развития // Ортоп. травм. и протезирование. — 1987. — № 10. — С. 84-87.
13. *Ультрасонография в диагностике и лечении дисплазии тазобедренного сустава у детей: Рук. по сонографии тазобедренного сустава / Р. Граф, П. Фаркас, К. Лерхер и др.* — Vilnius, med. diagnost. centras, 2001. — 42 с.
14. *Lindemann K.* Ueber der Heilungsbegriffder angeborenen Hueftverrenkung und die Bewertung der . Ergebnisse Z. Orthop. — 1950. — Vol. 79, Suppl. — S. 118.
15. *Toennis D.* Die angeborene Hueftdysplasie. — Springer, Berlin, 1984. — 512 s.

УДК 577.19:66.02

І. І. Лук'янчук, канд. біол. наук, Я. В. Рожковський, д-р мед. наук

## МІКРОХВИЛЬОВІ ТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 577.19:66.02

И. И. Лукьянчук, Я. В. Рожковский  
МИКРОВОЛНОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

В статье изложено экспериментально-теоретическое обоснование применения в практической фармации СВЧ-технологий с целью интенсификации экстракции биологически активных веществ из растительного сырья и создания на основе данного метода новых форм лекарственных препаратов растительного происхождения.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, СВЧ-технологии, экстракция биологически активных веществ.

UDC 577.19:66.02

I. I. Lukyanchuk, Ya. V. Rozhkovsky  
MICROWAVE TECHNOLOGY IN PHARMACIA

*The Odesa State Medical University, Odessa, Ukraine*

It was observed the theoretical and practical significance of microwave using technologies to intensify extraction of biologically active substances from plants and creation of new pharmacological drugs.

**Key words:** pharmacological plants, microwave technologies, extraction of biologically active substances.

Як відомо, електрофізичні методи давно використовуються у фармацевтичній практиці для інтенсифікації технологічних процесів обробки рослинної сировини (знезаражування, сушіння) та отримання лікарських засобів (екстрагування, диспергування, подрібнення) [1–3]. Найменш освоєним електрофізичним методом у фармації є використання мікрохвильових технологій (МХ), які, з огляду на свою конкурентоспроможність і специфіку фармацевтичного виробництва, мають суттєві переваги порівняно з традиційними технологіями. Ці технології реалізуються на практиці безпосередньо в спеціальних установках, що працюють при нормальному тиску і, залежно від товщини та фізико-анатомічних особливостей сировини, відповідають певним параметрам (таблиця).

Нами було використано мікрохвильову техніку з метою інтенсифікації екстракції біологічно активних сполук (БАС) з рослинної та тваринної сировини. Обробку сировинного матеріалу лікарських рослин частково виконували на багатофункціональній мікрохвильовій установці «Імпульс-3», розробленій і виготовленій Південною філією відділу промислової радіоелектроніки МАІ (м. Одеса) за участю Центру НВЧ-технологій (м. Челябінськ, Росія). Потужність установки — 3 кВт, ємність робочої камери — 200 л, маса — 150 кг. Установка забезпечена належною системою конвективного видалення вологи, зручна в експлуатації і технічному обслуговуванні, не потребує спеціальної підготовки персоналу, а багатоконтурна система захисту від НВЧ-опромінення гарантує повну безпеку працюючих [4; 5].

Для відпрацювання режимних умов опромінення, розрахунку нормотрати сировини та для проведення попереднього аналізу використовувалась побутова мікрохвильова піч фірми Philips “Whirlpool”, НВЧ-потужність якої 600 Вт.

Механізм дії електромагнітного поля (ЕМП), створеного хвилями НВЧ, остаточно ще не з'ясований. Проте деякі автори вважають, що під впливом електромагнітного поля надвисокої частоти (ЕМП НВЧ) в першу чергу пошкоджуються цитоплазматичні клітинні мембрани,

звільнюючи вихід БАС в екстракційне середовище. При цьому прискорюється процес їх дифузії за градієнтом концентрації. Під впливом опромінення змінюються поверхнево-активні властивості мембран, розчинюються ліпіди, частково відбувається денатурація і дегідратація деяких молекул, порушуються водневі та ковалентні зв'язки. Змінюються фізико-хімічні властивості тонопласта і плазмолемі, прискорюється поглинання екстрагувача опроміненою сировиною, збільшується коефіцієнт дифузії [6].

Згідно з нашими припущеннями, енергія НВЧ електромагнітного поля, яка передається молекулам іммобілізованої інтрацелюлярної води, спричинює виникнення їх збудженого стану, що спонукає до деструкції ліпопротеїдних клітинних мембран. Враховуючи обов'язкову наявність води в усіх структурних елементах клітин, можна зробити висновок, що ЕМП НВЧ безпосередньо через воду створює в клітині хаотичний стан, при якому звільнені від мембран БАС вільно переходять в екстрагент, який, у свою чергу, з тієї ж причини також вільно проникає в клітину. З фізичної точки зору, перехід екстрактивних речовин в екстрагент здійснюється внаслідок впливу на клітинні компоненти вихрових струмів Фуко, які виникають як результат дії ЕМП НВЧ. У даному випадку може відбутися теплове розширення мембран без їх розриву. Оскільки вода нагрівається швидше за білково-ліпідні та інші компоненти клітин, виникає різниця в коефіцієнтах теплового розширення, що приводить до утворення двофазної суміші вода — пара, яка, у свою чергу, збільшує розміри мембран до критичного значення і прискорює вихід екстрактивних речовин в екстрагент шляхом простої дифузії. При цьому, якщо поверхневий натяг мембран перевищує силу теплового розширення водно-парової суміші, всередині клітини може виникнути кавітація. У цьому разі парові бульбашки, досягаючи внутрішньої поверхні мембран, лопаються. У місці таких мікроривів утворюється тиск до сотень атмосфер, внаслідок чого практично миттєво відбувається локальний розрив мембрани. Зі збільшенням часу такі мікроривування можуть призводити до повного руйнування поверхні мембран і виходу БАС в навколишнє середовище [7].

Але наші спостереження підтверджують, що під впливом ЕМП НВЧ процес виділення БАС з рослинної сировини не відповідає класичним критеріям екстрагування. Хід і специфіка процесу вилучення БАС у даному випадку залежать від багатьох факторів: фізіологічного стану сировини, природи екстрагувача, фізичних параметрів мікрохвильової установки тощо. І, як правило, кінцевий продукт за якісними і кількісними показниками не є адекватним аналогу, отриманому класичним способом. Окрім цього, за допомогою мікрохвильових технологій можна отримати витяжку з сировини, яку

Таблиця

Фізико-анатомічні параметри сировини залежно від товщини об'єкта

Показник	Частота, мГц			
	25	450	896	915
Довжина хвилі, см	100	75	50	33
Товщина об'єкта, см	30	25	15	10



неможливо дістати традиційно класичним способом, наприклад, олійний екстракт кореня з кореневищем валеріани лікарської [8]. Отже, технологія вилучення БАС з рослинної сировини за допомогою мікрохвильових факторів різко відрізняється від класичних технологій.

Вважаємо, що під впливом ЕМП НВЧ в олійному середовищі з екстрагованих БАС рослинної сировини утворюються, як правило, складні комбіновані дисперсні системи (КДС). В першу чергу це стосується емульсій, стабілізованих екстрактивними речовинами — поверхнево-активними сполуками різної природи ендогенного походження. Можливо, що такі поверхнево-активні речовини «екстемпорально» утворюються в рослинній сировині під час її руйнації під впливом ЕМП НВЧ. Причому такі поверхнево-активні речовини проявлять оптимально необхідні для створення дисперсної системи дифільні властивості емульгатора. За цих умов у дисперсній фазі (водній) розчиняються різноманітні низькомолекулярні гідрофільні речовини, а в дисперсійному середовищі (олійному) — ліпофільні сполуки, які формують справжню молекулярну макросистему. Саме такі системи, що характеризуються генетичною і агрегантною стійкістю, відповідають вимогам фармацевтичного виробництва і мають посісти гідне місце серед перспективних технологій. Висновки, зроблені на основі розроблених нами технологій, свідчать про високу ефективність екстрактивного процесу за участю ЕМП НВЧ. Особливо цікавим, на наш погляд, є одержання олійних екстрактів з лікарської рослинної сировини. Адже під впливом ЕМП одночасно екстрагуються як ліпофільні, так і гідрофільні сполуки. А це означає, що за даних умов екстрагування утворюються не чисті олійні розчини БАС, а складні комбіновані системи як з активними, так і супутніми екстрактивними речовинами, доцільність яких потребує ретельного вивчення.

Отримані таким чином олійні екстракти відкривають перед дослідниками нові горизонти в експериментальній фармації, клінічній фармакології та практичній медицині. Так, олійний екстракт кореня з кореневищем валеріани, отриманий за даною технологією, після наукового підтвердження терапевтичної активності може бути використаний там, де неможливе його застосування у водно-спиртовій чи сухій лікарській формі, а саме: в комбустіології, дерматології, у вигляді капсул при лікуванні хвороб ЦНС, ШКТ тощо.

Враховуючи розроблену технологію отримання олійних екстрактів з рослинної сировини за допомогою НВЧ-поля, ми здобули стабільні олійні витяжки з багатьох лікарських рослин: трави ортосифону, кошиків безсмертника піскового, стручків перцю однорічного, амаранту гібридного, евкаліпту кулястого, меліси

лікарської та інші, які можуть використовуватись як у вигляді монокомполітів, так і для формування складних лікарських засобів: лініментів, мазей, кремів, олій тощо.

Результативним виявилось використання мікрохвильових технологій і при виготовленні м'яких лікарських засобів. У цьому випадку процес екстрагування БАС з рослинної сировини проводиться безпосередньо мазевою основою без проміжних технологічних етапів, що для фармацевтичної практики є новітнім. Наші дослідження показали, що із завчасно підготовленої рослинної сировини НВЧ-поле інтенсифікує дифузю БАС в екстракційне середовище більш кількісно і якісно, про що свідчать аналізи отриманих мазей з календули лікарської, ромашки аптечної, стручків перцю однорічного та ін. [9].

Подальшим напрямком використання мікрохвильових технологій у фармації було вивчення активуючої дії НВЧ-поля на екстрактивні процеси БАС із рослинної сировини, екстрагуючим яких є етиловий спирт. Використовувалася сировина як висушена, так і свіжов'ялена. Остання має низку переваг перед висушеною як у технологічному, так і в економічному відношенні, оскільки свіжу рослинну сировину не потрібно сушити, пакувати, транспортувати, зберігати, і головне, готувати до обробки ЕМП НВЧ, тим паче, що свіжа сировина дає якісніший продукт. Це підтверджують отримані в такий спосіб спиртові екстракти трави м'яти перцевої і меліси лікарської, кошиків календули лікарської, стручків перцю однорічного, кореня з кореневищем валеріани лікарської тощо.

Проте найскладнішим виявився процес екстрагування БАС із рослинної сировини в умовах, коли екстрагуючим є цукровий сироп. Особливістю цього процесу є те, що екстрагування БАС слід проводити в надзвичайно в'язкому середовищі, в якому дуже уповільнена дифузія, підвищений осмотичний тиск. До того ж, дифузія повинна відбуватися в умовах проти градієнта концентрації. Отримані нами в такий спосіб екстракти — сиропи кореня з кореневищем валеріани, трави горицвіту, наперстянки і конвалії — підтверджують доцільність продовження подальших досліджень у цьому напрямку і могли б зацікавити перш за все практичну педіатрію, де широко застосовуються ці лікарські форми.

Отже, викладений експериментальний матеріал свідчить про те, що розроблені нові напрямки використання НВЧ-технологій з метою інтенсифікації екстракції БАС з рослинної сировини заслуговують поглибленого вивчення з метою їх подальшого впровадження в практичну фармацію. Зокрема дослідження, проведені на рослинному матеріалі, підтверджують доцільність застосування запропонованих технологій з метою створення нових високоефективних лікарських форм на основі природних джерел вітчизняного походження.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лукьянчук И. И., Калинин Л. Г., Тучный В. П. Микроволновые технологии в фармации // Микроволновые технологии в народном хозяйстве. — К.; Одесса, 2000. — Вып. 2–3. — С. 143–147.
2. Sabrah Mahdi, Chumak I. G., Kochetov V. P. Investigation of medician plants drying wish application of thermal // Пищ. пром-сть. — 1997. — № 6. — С. 166.
3. Пат. США № 4720924, Кл. F 26 B 23/28. СВЧ-сушка для фармацевтических желатиновых капсул.
4. Изаков Ф. Я., Полевчек Н. Д., Жданов В. В. Нетрадиционные СВЧ-технологии для экологически чистого земледелия // Микроволновые технологии в народном хозяйстве. — Одесса: ОКФА, 1996 — С. 18–26.
5. Патент України 6 Н 0 5 В 6/64. Пристрій для обробки матеріалу НВЧ-опроміненням. — Бюл. № 6 від 11.10.1999.
6. Демьяненко В. Г., Демьяненко И. А. Влияние радиационной обработки лекарственного сырья на проницаемость клеточных мембран и диффузионный перенос веществ в клетке // Реализация научных достижений в практической фармации. — Харьков: Основа, 1991. — С. 75–77.
7. Лук'яничук І. І., Шевченко Д. Ю. Біотрофіл — біологічно активна домішка трансдермального застосування. — Фармацевт. журнал. — 2001. — № 6. — С. 91–93.
8. Лук'яничук І. І., Шевченко Д. Ю., Борисов Ю. О. Вилучення БАС зі свіжої рослинної сировини // Клін. фармація. — 2002. — Т. 6, № 3. — С. 47–48.
9. Лук'яничук І. І., Шевченко Д. Ю. Використання НВЧ-полів у технологіях м'яких лікарських форм // Вісн. фармації. — 2002. — № 2. — С. 30–31.

УДК 579.61:615.015.8

В. В. Ніколаєвський, канд. біол. наук

## МЕДИКАМЕНТОЗНА СТІЙКІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ: ВИНИКНЕННЯ, МЕХАНІЗМИ, ДІАГНОСТИКА, ПЕРСПЕКТИВИ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 579.61:615.015.8

В. В. Николаевский

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ: ВОЗНИКНОВЕНИЕ, МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИКА, ПЕРСПЕКТИВЫ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Статья посвящена актуальным проблемам причин и механизмов возникновения лекарственной устойчивости у микроорганизмов, их молекулярно-генетическим основам и путям преодоления устойчивости. Приведены данные об основных классах антибиотиков, механизмах их действия и стратегиях, благодаря которым патогенные микроорганизмы оказываются недостижимыми для антибактериальных препаратов. Подробно рассмотрены молекулярные механизмы развития лекарственной устойчивости микроорганизмов на уровне генов. Перспективы преодоления антибиотикорезистентности патогенных бактерий рассмотрены с позиций геномики, на основе достижения которой становится возможным выявление новых мишеней действия антибиотиков и создание принципиально новых классов антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** патогенные микроорганизмы, лекарственная устойчивость, антибактериальные препараты.

UDC 579.61:615.015.8

V. V. Nikolayevsky

## DRUG RESISTANCE IN MICROORGANISMS: DEVELOPMENT, MECHANISMS, DIAGNOSIS AND PROSPECTS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The paper deals with the urgent problems of reasons and mechanisms of drug resistance in bacteria, its molecular genetic basis and directions of its control. Data on the main classes of antibiotics, mechanisms of its action and strategies of resistance development in microorganisms are given. Molecular basis of drug resistance development on the gene level are studied extensively. Main trends in antibiotic resistance control are discussed from the genomics point of view. It creates a basis for the further development of absolutely new classes of antibacterial drugs.

**Key words:** pathogenic microorganisms, drug resistance, antimicrobial drugs.

З давніх часів інфекційні хвороби були однією з головних причин смерті людини. Епідемії та пандемії чуми, віспи та інших захворювань вбивали населення не просто сотнями або тисячами — цілі міста та держави зникали після епі-

демій. «Біла смерть» — туберкульоз, або сухоти, протягом багатьох тисячоліть був практично невиліковним.

У 1929 р. англійський мікробіолог Ян Флемінг відкрив антибіотик — пеніцилін і заснував

таким чином нову еру антибіотикотерапії. У подальшому було відкрито інші класи антибактеріальних препаратів, наприклад, сульфаніламід, запропоновано ефективні протитуберкульозні засоби — ізоніазид, ПАСК тощо. У ті часи, та й значно пізніше здавалося, що протягом короткого часу всі інфекції буде знищено. Суспільство готувалося до повної перемоги над патогенними мікроорганізмами.

На жаль, тривожні факти не забарилися. Вже 1940 р., тобто всього через 2 роки після впровадження пеніциліну у клінічну практику, з'явилися повідомлення про виділення пеніцилін-резистентних штамів стафілокока [1]. Пеніцилін-резистентні штами пневмокока вперше зареєстровано 1967 р., на той час вони втратили чутливість до деяких інших антибіотиків, тобто перетворилися на мультирезистентні та розповсюджені у багатьох країнах [2].

Характерним прикладом швидко зростаючих останнім часом рівнів резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (АБП) є ситуація з резистентним і полірезистентним туберкульозом. Протягом приблизно 20–30-річного періоду, починаючи з відкриття та широкого застосування таких ефективних протитуберкульозних засобів, як стрептоміцин, ізоніазид і піразинамід, у більшості розвинутих країн світу, включаючи колишній Радянський Союз, спостерігалось значне зниження захворюваності на туберкульоз, а розвитку медикаментозної стійкості майже не відмічалось. Більш того, на початку 80-х рр. у деяких країнах світу, за ініціативи ВООЗ, було висунуто тезу про повну ліквідацію туберкульозу.

Але з середини 80-х та початку 90-х років відмічено значне зростання захворюваності на туберкульоз і кількості резистентних і полірезистентних штамів мікобактерій, частка яких на цей час досягла високих показників. Спалахи мультирезистентного туберкульозу (спричиненого мікобактеріями, резистентними водночас до головних протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду та рифампіцину) відмічаються у більшості країн світу [3; 4]. Але якщо у країнах Західної Європи та США рівні резистентності поки що залишаються досить низь-

кими (менше 1–3 %), то у країнах Східної Європи, Балтії, СНД вони дуже великі і становлять серед вперше виявлених хворих не менш ніж 10–12 %, а серед хронічних — більше 40 % [5; 6]. Слід наголосити, що реальна ситуація з розповсюдженням стійких до АБП штамів мікобактерій у країнах СНД, і зокрема в Україні, невідома (за окремими оцінками, їх частка становить 15–40 %).

Розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів свідчить про наявність багатьох небезпечних факторів, які суспільство тільки починає з'ясовувати. По-перше, інфекції, спричинені медикаментозно стійкими штамми бактерій, потребують тривалого лікування, госпіталізації хворого, збільшується час перебування в стаціонарі, погіршується прогноз. При неефективності препаратів вибору, які звичайно призначаються, лікарі змушені застосовувати препарати другого-третього ряду, що є більш дорогими, не завжди безпечними й менш доступними. Все це збільшує прямі та побічні економічні витрати і ризик розповсюдження резистентних штамів.

Цікавим прикладом є зниження чутливості гонококів до пеніциліну протягом 55 років його застосування (табл. 1). Внаслідок виникнення та швидкого розповсюдження стійких до АБП штамів гонокока протягом 25 років дозу пеніциліну довелося збільшити у 10 разів, а ще через 25 років — повністю відмовитися від застосування цього препарату внаслідок збільшення частки пеніцилін-резистентних штамів до 80–90 % [7].

Ще більш важкою є ситуація щодо лікування хворих на туберкульоз, інфікованих резистентними штамми мікобактерій. Як відомо, спектр протитуберкульозних препаратів нині обмежений 8–10 препаратами. Виникнення стійкості навіть до одного, тим більше до 2–3 препаратів, що спостерігається у нашій країні [8], різко обмежує можливості лікаря у виборі засобів терапії та погіршує прогноз щодо одужання, особливо при поєднанні туберкульозу з ВІЛ-інфекцією. Для лікування хворих, інфікованих мультирезистентними штамми мікобактерій, ВООЗ ухвалила спеціальну стратегію DOTS + (Directly Observed Therapy). Офі-

Таблиця 1

Зниження чутливості гонококів до пеніциліну (дані по Росії)

Роки	Діагноз	Рекомендована терапія
1945	Гостра гонорея	Пеніцилін 300 000 ОД одноразово
1970	Той самий	Пеніцилін 3 000 000 ОД сумарно за спеціальною схемою
1998	»	Пеніцилін не рекомендується внаслідок низької ефективності. Препаратом вибору є цефтриаксон 250 мг внутрішньом'язово одноразово

ційно заявлено, що вартість лікування таких хворих перевищує стандартну більш ніж у 100 разів [5], тривалість становить не менше 2 років, при цьому ефективність лікування, на жаль, є невисокою.

Ще однією загрозливою небезпекою є можливість виникнення штамів мікроорганізмів, наприклад, стафілококів, стійких до всіх відомих сьогодні класів АБП, тому вони спричинюють захворювання, які неможливо вилікувати. Цей сценарій розвитку подій, на жаль, сьогодні є реальним — вже доведено гіпотетичну можливість перенесення генів стійкості щодо ванкоміцину від ентерококів до метицилін-стійких штамів *Staphylococcus aureus* [9]. Потрібна розробка принципово нової стратегії боротьби з патогенними мікроорганізмами.

Протягом останніх десятиріч на фармацевтичному ринку кожні 10–15 років з'являлися нові групи або класи АБП, за допомогою яких вдавалося стримати наступ резистентних мікроорганізмів. На жаль, ситуація така, що сьогодні існує лише один принципово новий клас антибактеріальних препаратів — оксазолідини, один з представників якого — лінезолід — нещодавно було схвалено для клінічних іспитів у США [10]. Інформації про його клінічні властивості та ефективність поки що недостатньо. Розробка й клінічна апробація нових груп АБП може тривати 10, 15 або й більше років. Тому досконале вивчення причин і механізмів виникнення та розповсюдження резистентності мікроорганізмів до існуючих АБП набуває сьогодні особливого значення.

### **Класи антибіотиків та механізми їх дії**

Більшість антибіотиків є натуральними продуктами, які виробляються певними видами бактерій або грибів або їх похідними. Пеніциліни та цефалоспорины продукуються грибами, інші — стрептоміцин, еритроміцин, тетрациклін і ванкоміцин — актиноміцетами. Пізніше були створені напівсинтетичні антибіотики класу  $\beta$ -лактамів (пеніциліни та цефалоспорины 2-го і 3-го покоління), а також цілком синтетичні еритроміцини 2-го покоління — кларитроміцин і азитроміцин. Наприкінці ХХ ст. лише один клінічно важливий клас антибактеріальних препаратів — фторхінолони (наприклад ципрофлоксацин) містить повністю синтетичні препарати.

Незважаючи на відносну різноманітність антибіотиків (а особливо, на велику кількість комерційних назв препаратів, з якою стикаються у повсякденному житті лікарі та пацієнти), існують три головні мішені дії АБП у бактеріальній клітині (рис. 1):

- синтез компонентів клітинної стінки;
- синтез бактеріальних білків;
- реплікація та репарація бактеріальної ДНК.

### **1. Антибіотики, що впливають на синтез компонентів клітинної стінки**

Порушення певних етапів синтезу компонентів клітинної стінки бактерій є головним механізмом дії  $\beta$ -лактамів і ванкоміцину. Як відомо, однією з найважливіших складових частин стінки бактеріальної клітини є пептидоглікани, які зумовлюють її міцність і запобігають ушкодженню клітини. Пеніциліни та цефалоспорины діють як псевдосубстрати й ацетилюють активні центри транспептидаз — ферментів, необхідних для нормального зв'язування пептидних ланцюгів під час формування пептидогліканового шару. Це призводить до зниження «стійкості» стінки та можливості руйнування клітини осмотичним тиском.

Головною мішенню ванкоміцину, навпаки, є не ферменти, а власне субстрат — пептидні ланцюги. Ванкоміцин запобігає їх зв'язуванню з ферментами, блокуючи таким чином зв'язки пептидогліканів. Внаслідок дії на обидва компоненти ферментативних реакцій синтезу компонентів клітинної стінки бактерій,  $\beta$ -лактами та ванкоміцин є синергістами і посилюють дію один одного.

### **2. Антибіотики, що порушують певні етапи біосинтезу білка**

Біосинтез білка — дуже складний процес, у багатьох стадіях якого беруть участь численні ферменти. Різні етапи біосинтезу білка є багатоступінчастою мішенню для кількох різних груп антибіотиків, головні серед яких — макроліди (еритроміцин), тетрацикліни й аміноглікозиди. Найпершим представником аміноглікозидів був стрептоміцин, нині найбільш широко використовуються деякі напівсинтетичні аміноглікозиди, наприклад канаміцин.

Слід наголосити, що біосинтез білка є «вдалою» мішенню для створення та впровадження нових перспективних класів антибактеріальних препаратів якраз завдяки складності та багатоступінчатості цього процесу. Зокрема, на порушення біосинтезу білків спрямована дія оксазолідинів — нового класу протимікробних препаратів, який було вперше впроваджено у США на початку 2000 р.

### **3. Антибіотики, що порушують процеси реплікації та репарації ДНК**

Фторхінолони, наприклад ципрофлоксацин, є цілком синтетичними антибіотичними речовинами, які порушують процеси реплікації та репарації ДНК шляхом формування стійких комплексів зі специфічними ферментами — ДНК-

гіразами. Гірази, або топоізомерази, є ферментами, що забезпечують розкручування подвійної спіралі ДНК перед редуплікацією шляхом утворення одно- або дволанцюгових розривів. Комплекси ДНК-гіраз із молекулами фторхінолонів є нездатними до відновлення нормальної структури ДНК, що призводить до нагромадження дволанцюгових розривів у ній та загибелі клітини. Головними мішенями фторхінолонів є гірази (топоізомерази) II та IV типів.

Слід наголосити, що всі вищезазначені класи антибактеріальних препаратів використовують суттєву різницю між структурою та біохімією про- і еукаріотичних клітин, забезпечуючи таким чином селективну дію. Вони слабо або зовсім не ушкоджують еукаріотичні клітини макроорганізму.

### Механізми розвитку резистентності до антибактеріальних препаратів

Якщо новий антибактеріальний препарат набув широкого застосування, то його дні перелічені. Треба цілком погодитися зі словами відомого фармаколога Леві про те, що головним питанням є не власне розвиток лікарської стійкості, а коли — раніше або пізніше — ми будемо його спостерігати [11]. Відомо, що клінічно значуща резистентність, як правило, з'являється протягом місяців або років з моменту впровадження нового препарату у широке застосування.

Як було зазначено вище, перші повідомлення про виділення стійких до пеніциліну стафілококів були зареєстровані в середині 40-х років минулого віку, тобто за 2–3 роки після початку широкого застосування. Це є типовим для розвитку резистентності, за який відповідає лише один ген. Проте у формуванні резистентності до ванкоміцину беруть участь п'ять генів, тому перші ванкоміцин-резистентні штами стафілококів були виділені у 1987 р., за 29 років після впровадження цього препарату у клініку [12].

Швидкому розвитку та розповсюдженню резистентності серед мікроорганізмів сприяють деякі специфічні фактори генетики та біохімії бактерій:

- велика кількість бактерій, що беруть участь в інфікуванні макроорганізму;
- дуже швидке розмноження шляхом прямого поділу;
- наявність лише однієї хромосоми та, внаслідок цього, безпосередній фенотиповий прояв мутацій;
- локалізація генів, що відповідають за розвиток резистентності, частіше за все на позахромосомних одиницях спадковості — плазмідах та їх незалежне саморепродукування;
- трансформація бактерій — швидке перенесення спадкової інформації між бактеріальними клітинами за допомогою плазмід;

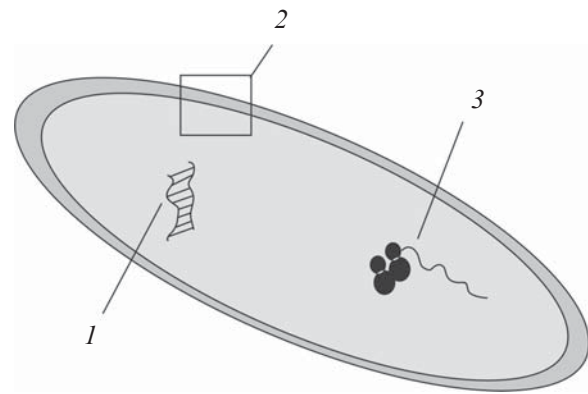


Рис 1. Головні механізми дії антибактеріальних препаратів та їх мішені у бактеріальній клітині: 1 — препарати, що порушують синтез та репарацію нуклеїнових кислот; 2 — препарати, що порушують синтез компонентів клітинної стінки; 3 — препарати, що порушують структуру рибосом і РНК та етапи біосинтезу білка

— рекомбінація генів, у тому числі між плазмідами та бактеріальною ДНК, за допомогою стригаючих елементів — транспозонів.

Вищезазначені особливості стосуються не всіх груп хвороботворних бактерій. Дуже специфічними є механізми розвитку резистентності у мікобактерій — збудників туберкульозу та мікобактеріозів, що пов'язано головним чином з особливостями будови їх клітинної стінки та повільним ростом і розмноженням. На відміну від більшості мікроорганізмів, гени, що визначають стійкість мікобактерій до протитуберкульозних препаратів (їх до цього часу описано близько п'ятнадцяти), локалізовані на бактеріальній хромосомі, а не в плазмідах або інших позахромосомних одиницях. Тому для мікобактерій трансформація, тобто перенесення генетичної інформації між бактеріальними клітинами, менш характерна, ніж для інших мікроорганізмів. Розвиток та розповсюдження медикаментозно стійких мікобактерій здійснюється головним чином за рахунок селекції стійких мікроорганізмів.

Відомо, що для прокаріот характерним є досить високий фоновий рівень спонтанних мутацій (у середньому 1 на 1 000 000 клітин). Таким чином, популяція з 100 млн мікроорганізмів налічуватиме тисячі мутантних локусів. Якщо хоча б один з них зумовить резистентність до призначеного антибіотика, його носій отримає значну перевагу перед іншими (чутливими) мікроорганізмами і в подальшому домінуватиме у популяції мікроорганізмів. При недосконалому проведенні антибактеріальної терапії (неадекватні дози, дострокове припинення курсу та ін.) розповсюдження резистентного штаму практично гарантовано.

Таким чином, головним механізмом виникнення резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів є спонтанні мутації з

подальшою селекцією медикаментозно стійких мікроорганізмів за умов недосконалої антибіотикотерапії.

### **Стратегії розвитку резистентності до АБП у мікроорганізмів**

На цей час відомі три головні стратегії розвитку резистентності мікроорганізмів до АБП.

#### ***1. Створення умов, за яких антибіотики або інші АБП не проходять крізь клітинну стінку бактерій або терміново видаляються з клітини***

Природно, що ефективна дія антибіотика можлива тільки за умов нагромадження достатньої його кількості у безпосередній близькості від мішені. Це особливо стосується тих АБП, що впливають на процеси, які відбуваються у цитоплазмі, наприклад, на біосинтез білків (макроліди, тетрациклін) або репарацію ДНК (фторхінолони). Причиною виникнення резистентності до цих препаратів найчастіше є масивний синтез специфічних мембранних білків, які виконують роль насосів, що терміново видаляють за межі бактеріальної клітини антибіотика, таким чином повністю запобігаючи проникненню антибіотика у клітину або підтримуючи його внутрішньоклітинну концентрацію на відносно низькому неефективному рівні (рис. 2, *а*). Цікаво, що такі ж білки є звичайною складовою частиною мембран мікроорганізмів — продуцентів антибіотиків, виконують бар'єрну функцію та запобігають ушкодженню самої клітини.

Механізм видалення антибактеріальних препаратів є головною причиною виникнення резистентності до тетрациклінів, а також складовою частиною механізмів розвитку стійкості до макролідів і фторхінолонів (головним чином серед пневмококів). Для останніх, поряд з вищевикладеним, клінічне значення мають й інші механізми резистентності.

#### ***2. Порушення хімічної структури антибіотиків***

Механізм запобігання проникненню антибіотика у клітину (див. вище) є досить ефективним, але він залишає незмінною саму структуру молекули АБП. Іншою важливою стратегією протидії бактерій є порушення хімічної будови молекул АБП, що призводить до інактивації їх активних центрів.

Класичним прикладом інактивації молекул антибіотика є гідроліз  $\beta$ -лактамного кільця пеніцилінів і цефалоспоринів  $\beta$ -лактамазами, що виробляються резистентними бактеріями. Результатом гідролізу є розрив кільця з утворенням пеніцилінової кислоти, яка не має антимікробної активності (рис. 2, *б*). Налічуються

десятки різних видів лактамаз, а їхня активність дуже висока: одна молекула лактамази порушує 1000 молекул пеніциліну за 1 с. Таким чином, якщо одною бактеріальною клітиною синтезується 100 000 молекул  $\beta$ -лактамаз, тільки за одну 1 с вони інактивують 100 млн молекул пеніциліну. Аналогічна стратегія спостерігається також і при розвитку резистентності до макролідів й аміноглікозидів, але інактивація здійснюється за рахунок просторових змін структури їх молекул під дією трансфераз, що робить неможливим приєднання молекул макролідів до рибосом. Швидкому розповсюдженню резистентності сприяє локалізація генів трансфераз на плазмідах.

Слід мати на увазі, що, на відміну від інших бактерій, у мікобактерій туберкульозу резистентність до стрептоміцину не пов'язана з інактивацією препарату і виникає за рахунок дії плазмідних генів стійкості (плазмідні резистентності у мікобактерій відсутні). Стійкість до стрептоміцину у цих мікроорганізмів зумовлена трансформацією мішені препарату — 16S РНК мікобактерій. Мутації у єдиній копії гена 16S РНК призводять до порушення її структури, внаслідок чого неможливе приєднання антибіотика до мішені.

Синтез специфічних ферментів, які порушують хімічну структуру і таким чином інактивують АБП, є майже універсальною стратегією мікроорганізмів, що спричинює резистентність до більшості антибіотиків. Саме таким є механізм виникнення резистентності майже усіх мікроорганізмів до аміноглікозидів, а також стійкості стафілококів до пеніциліну та макролідів.

#### ***3. Зміна структури клітинної мішені, на яку спрямована дія АБП***

Третя стратегія базується на перепрограмуванні, маскуванні або заміні мішені, на яку спрямована дія антибіотика. Конкретні механізми виникнення стійкості до різних антибіотиків у різних груп бактерій дуже відрізняються. Наприклад, розвиток резистентності до пеніциліну та інших АБП, які впливають на структуру клітинної стінки, базується на синтезі білків іншої структури, що беруть участь у будові клітинної стінки, але не зв'язуються з молекулами антибіотика.

Дуже цікавими є процеси маскування мішені, на яку спрямована дія тетрациклінів і макролідів, що порушують процеси біосинтезу білків. Виявилось, що в стійких до цих препаратів штаммах бактерій присутні специфічні ферменти, які зв'язуються з рибосомами або модифікують їх складові частини (зокрема, 23S РНК), маскуючи їх, таким чином, від ушкодження антибіотиками. Цікаво відмітити, що ці

речовини є звичайним компонентом цитоплазми продуцентів еритроміцину та інших макролідів і захищають їх від власної «хімічної зброї».

Трансформація клітинної мішені є головним механізмом розвитку резистентності до більшості протитуберкульозних препаратів у мікобактерій. Наприклад, розвиток резистентності до одного з найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів — рифампіцину — здійснюється за рахунок виникнення мутацій у гені *rpoB*, що кодує  $\beta$ -субодиницю ферменту РНК-полімерази — головну мішень препарату. Наявність мутацій визначає експресію ферменту зміненої конформації, що призводить до неможливості зв'язування рифампіцину з мішенню і внаслідок цього — до розвитку резистентності.

#### 4. Відсутність активації препарату *in vivo*

Цей досить специфічний механізм розвитку резистентності є характерним головним чином для мікобактерій. Справа в тому, що деякі протитуберкульозні препарати (у першу чергу ізоніазид, етіонамід і піразинамід) є так званими проліками, які власної антибактеріальної активності не мають. Потрапляючи в організм людини, вони активуються специфічними ферментами мікобактерій (каталаз-пероксидазами або амідазами), перетворюючись на високо-ефективні антибактеріальні сполуки.

Розвиток резистентності мікобактерій до ізоніазиду та етіонаміду (у 70 % випадків), а також до піразинаміду (у 60 % випадків) зумовлений мутаціями у генах, відповідальних за синтез цих ферментів-активаторів. Продукти мутантних генів є дефектними білками, не здатними до каталізу перетворення проліків, які залишаються неактивними проти мікобактерій.

Узагальнена інформація щодо механізмів розвитку резистентності до основних груп АБП наведена у табл. 2.

Існують також і деякі інші механізми та стратегії розвитку резистентності у хвороботворних бактерій. Але, незважаючи на різноманітність механізмів, головними подіями у розвитку резистентності є:

- виникнення мутації та її фенотиповий прояв, синтез відповідних білків, ферментів та ін., які тим чи іншим чином захищають мікроорганізм від ушкодження;

- селекція стійких до застосованих АБП мікроорганізмів, їх швидке розмноження за відсутності конкуренції з боку інших штамів (за умов недосконалості терапії, тобто недостатня доза, дострокове припинення лікування тощо);

- швидке розповсюдження лікарсько-стійких штамів завдяки вищевикладеним особливостям будови, генетики та розмноження бактерій, особливо в умовах стаціонарних.

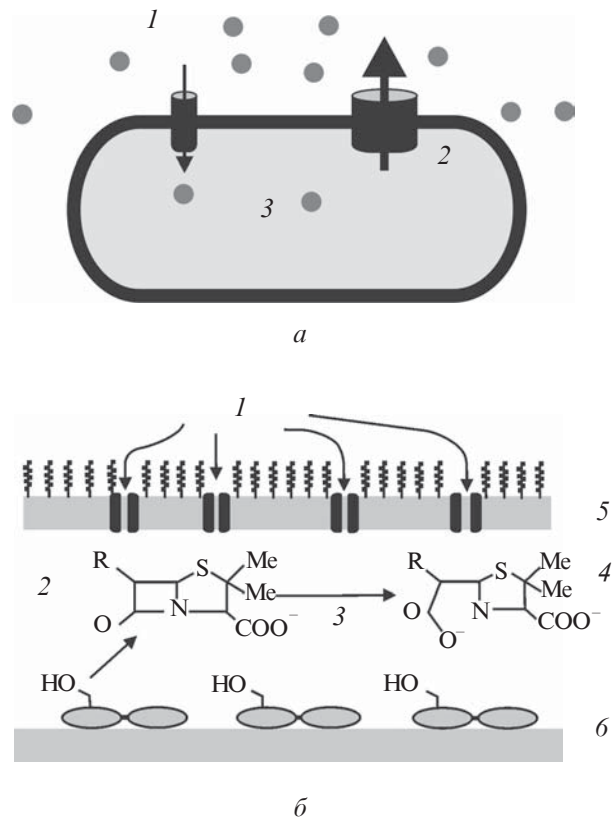


Рис. 2. Механізми розвитку медикаментозної стійкості у мікроорганізмів: *a* — видалення АБП за межі клітини (1 — нагромадження препарату у зовнішньому середовищі (поза клітиною); 2 — білок-насос, що видаляє препарат; 3 — концентрація препарату усередині клітини недостатня для його ефектної дії); *b* — інактивація препарату на прикладі інактивації пеніциліну пеніциліназою (1 — пеніцилін у зовнішньому середовищі; 2 — молекула пеніциліну ( $\beta$ -лактамне кільце не пошкоджено); 3 — дія пеніцилінази; 4 — розрив кільця та утворення неактивної пеніцилінової кислоти; 5, 6 — зовнішня та внутрішня мембрани клітинної стінки мікроорганізму)

#### Молекулярно-генетична діагностика медикаментозної стійкості мікроорганізмів

Сьогодні спостерігається швидке розповсюдження лікарсько-стійких штамів мікроорганізмів, тому надзвичайно важливою є своєчасна, точна й ефективна діагностика резистентності штаму, виділеного від хворого. Це надає лікареві цінну інформацію щодо вибору оптимального режиму терапії, дозування препаратів, і нерідко є важливим у прогнозуванні тяжкості та перебігу хвороби.

Загальноприйняті бактеріологічні методи визначення лікарської стійкості, які головним чином базуються на культивуванні мікроорганізмів на рідких або щільних поживних середовищах з певними концентраціями антибіотиків або з використанням дисків з антибіотиками. Усі ці методи відомі під загальною назвою «антибіотикограма».

Останнім часом значно ширше використовуються молекулярно-генетичні методи визначення резистентності. До їх важливих переваг належать дуже висока чутливість, точність, можливість прогнозування розвитку стійкості та значне скорочення часу дослідження. Виграш часу при застосуванні молекулярних методів є особливо важливим, наприклад, при визначенні резистентності мікобактерій туберкульозу,

тому що дозволяє своєчасно почати адекватну терапію і запобігти зростанню резистентності (пацієнту не призначають препарат, до якого бактерії є резистентними).

Розуміння молекулярних механізмів розвитку резистентності дозволило значно розширити спектр молекулярних методів її визначення. Незважаючи на існуючу різноманітність підходів, майже всі молекулярні методи базують-

Таблиця 2

**Механізми антибактеріальної дії та виникнення резистентності до головних класів антибактеріальних препаратів (на основі даних, наведених у [1; 13; 14; 15])**

АБП	Механізм дії	Клітинна мішень	Механізм розвитку резистентності	Ген(и), які відповідають за розвиток резистентності та їх локалізація
β-лактами	Блокування утворення хімічних зв'язків у пептидоглікановому шарі клітинної стінки	Транспептидази	Утворення β-лактамаз Маскування мішені шляхом утворення мутантних транспептидаз	<i>Tet, oxa, pse</i> та інші плазмідні гени; <i>MecA</i> , хромосома
Ванкоміцин	Порушення конформації ланцюгів пептидогліканів	Пептидоглікани	Трансформація мішені	<i>VanA-VanE</i>
Макроліди	Блокування синтезу білків	Пептидилтрансферази, активні центри рибосоми	Модифікація (метилування) рибосомних РНК Видалення антибіотика з клітини	<i>Erm</i>  <i>Mef, msr, vga, lmrA</i>
Тетрацикліни	Блокування синтезу білків	Пептидилтрансферази	Видалення антибіотика з клітини	<i>TetA-tetE, tetG, tetH</i> , плазміди
Аміноглікозиди	Блокування синтезу білків	Пептидилтрансферази	Порушення структури антибіотика Трансформація мішені (у мікобактерій туберкульозу)	<i>Aac, aph</i> у складі транспозонів на хромосомі; <i>Ant</i> , плазміда; <i>Rrs, rpsL</i> , хромосома
Оксазолідини	Блокування синтезу білків	Пептидилтрансферази	Невідомий	—
Фторхінолони	Блокування реплікації ДНК	ДНК-гірази (топоізомерази)	Маскування мішені завдяки мутаціям	<i>GyrA</i> , хромосома
Ізоніазид, етіонамід	Інгібування синтезу міколових кислот — компонентів клітинної стінки	Еноіл-редуктаза	Відсутність активації препарату або трансформація мішені	<i>KatG, InhA, ahpC</i> , хромосома
Рифампіцин	Блокування синтезу білків	РНК-полімераза	Трансформація мішені	<i>RpoB</i> , хромосома
Піразинамід	Блокування реплікації ДНК?	Невідома	Відсутність активації препарату	<i>PncA</i> , хромосома
Етамбутол	Порушення синтезу компонентів клітинної стінки	Арабінозилтрансферази	Трансформація мішені	<i>EmbB</i> , хромосома



ся на визначенні мутацій у генах, що відповідають за розвиток резистентності (див. табл. 2). Абсолютна більшість цих методів ґрунтується на використанні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), за допомогою якої здійснюється ампліфікація фрагментів вищезазначених генів. Виявлення мутацій у цих фрагментах і візуалізація результатів здійснюються за рахунок використання гібридизації з ДНК-зондами, поміченими маркерними молекулами. Подальшим розвитком молекулярних технологій є розробка ДНК-чипів різної густини, що дозволяє проводити одночасно велику кількість аналізів. Універсальним методом визначення мутацій є секвенування фрагментів генів стійкості.

Більш докладно інформацію щодо використання молекулярних методів для визначення лікарської стійкості наведено в роботах [13–16].

### **Перспективи: створення нових класів антибактеріальних препаратів і способи запобігання розвитку резистентності**

Як було зазначено вище, антибактеріальні препарати, що використовуються у клінічній практиці, мають обмежений термін застосування, тому що раніше або пізніше (для багатьох з них — вже сьогодні) розвиватиметься резистентність. Тому завдяки знанням механізмів виникнення резистентності нині досить активно здійснюється робота зі створення нових класів АБП, які, можливо, будуть вільні від певних недоліків існуючих препаратів.

У 70–90-х роках минулого століття головною стратегією оновлення арсеналу АБП був синтез похідних існуючих класів антибіотиків, який майже або зовсім не торкався активного центра АБП. Класичним прикладом є створення кількох поколінь цефалоспоринів, основою яких залишалось β-лактамне кільце. Очевидно, що такий підхід може бути ефективним тільки тимчасово, тому що β-лактамази — головні фактори резистентності мікроорганізмів до цефалоспоринів і пеніцилінів — майже однаково ефективні проти усіх β-лактамінів.

З'ясування молекулярних механізмів розвитку стійкості бактерій до АБП дозволило визначити кілька пріоритетних напрямків роботи у боротьбі з лікарсько-стійкими мікроорганізмами.

### **1. Створення комбінованих препаратів**

Одним з нових підходів до розв'язання проблеми резистентності є створення комбінованих препаратів, до складу яких входять власне антибіотик або інший АБП і речовина, яка протидіє механізмам, за рахунок яких мікроби інактивують АБП. Сьогодні вже застосовуються або проходять клінічні дослідження декілька таких препаратів, одним з яких є комбінації амокса-

циліну (одного з β-лактамінів) з клавулановою кислотою. Ця речовина, яка є продуктом життєдіяльності *Streptomyces spp.*, не має індивідуальної антибіотичної активності, але є кращим субстратом для пеніцилінази та інших лактамаз, ніж β-лактами. Таким чином, при застосуванні комбінованого препарату проти продукуючих β-лактамази, тобто резистентних штамів, клавуланова кислота зв'язуватиме ці ферменти, а власне антибіотик залишатиметься активним. Аналогічні підходи застосовуються і для створення комбінованих препаратів на основі тетрациклінів й еритроміцинів.

### **2. Розробка нових класів антибактеріальних препаратів**

Вище відзначалося, що сьогодні, за винятком оксазолідинів, принципово нові класи АБП відсутні. Оксазолідини є першою за три останні десятиріччя принципово новою групою АБП широкого спектра дії. Їх активність спрямована на порушення синтезу бактеріальних білків шляхом утворення хімічних зв'язків з рибосомами. Вони, як і фторхінолони, є цілком синтетичними речовинами. Перший представник оксазолідинів — лінезолід — з успіхом застосовано для лікування інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми стафілококів у США. Втім, слід наголосити, що поки що недостатньо інформації про результати широкого клінічного застосування цього препарату.

### **3. Пошук інших мішеней для дії АБП**

Отже, два напрямки, є найбільш перспективними в боротьбі з експансією лікарсько-стійких мікроорганізмів. Очевидно, що в недалекому майбутньому може виникнути потреба в кардинальному розв'язанні проблеми розповсюдження резистентних мікроорганізмів, одним із шляхів якого є пошук нових мішеней дії АБП.

Сьогодні у розпорядженні вчених є дуже потужний інструмент, який дозволяє розв'язувати досить складні завдання, — геноміка, тобто наука про будову генома, набір, функції та взаємне розташування генів у хромосомі. Нині повністю розшифровані геноми таких важливих патогенів, як золотистого та деяких інших видів стафілокока, збудника туберкульозу людини, холерного вібріону, синьогнійної палички та ін. Близька до закінчення й робота з розшифрування геному одного з головних продуцентів антибіотиків — *Streptomyces coelicolor* та інших актиноміцетів. Як же передбачається здійснювати роботу з пошуку нових мішеней дії АБП?

Бактеріальна хромосома у своєму складі містить тисячі генів, функції багатьох з яких вже відомі. Перелік генів, що зумовлюють віру-

лентність або кодують життєво важливі функції патогенних бактерій, обмежений двоматривою сотнями. Білкові продукти власне цих генів і є можливими мішенями майбутніх антибіотиків. З другого боку, подібним чином буде проаналізовано також і геном продуцентів антибіотиків, при цьому відбиратимуться гени, що відповідають за синтез найбільш активних антибіотичних речовин. Подальший скринінг складатиметься з взаємного підбору активних речовин і мішеней за допомогою комп'ютерних програм, випробувань *in vitro*, а потім *in vivo* на тваринах. Застосування такого підходу, можливо, допоможе значно розширити існуючий досить вузький перелік бактеріальних мішеней для дії нових АБП. Аналогічно може бути перевірено й активність мільйонів штучно синтезованих речовин з передбаченою антимикробною активністю.

#### 4. Як продовжити термін ефективного застосування антибіотика?

Розвиток резистентності до АБП є природним процесом, пов'язаним з певними особливостями будови та життєдіяльності бактерій і тому йому неможливо запобігти. Як не дивно, і це не є секретом, суспільство, і медичні працівники не в останню чергу, роблять все для скорочення життя антибіотиків.

Відомо, що одним із головних факторів, який призводить до виникнення та подальшого швидкого розповсюдження резистентності, є нерациональне застосування АБП. Воно полягає у такому:

— невиправдане призначення антибіотиків при вірусних або інших інфекціях (частіше за все при респіраторних захворюваннях), які спричинені принципово нечутливими до них мікроорганізмами. За даними ВООЗ, у розвинутих країнах антибіотики у відкритому продажі відсутні, проте близько 50 % усіх антибіотиків призначається при вірусних захворюваннях, тобто абсолютно невиправдано. Це проблема кваліфікації та совісті лікарів;

— самолікування за допомогою «модних», «універсальних», сильнодіючих АБП, частіше за все при респіраторних інфекціях або захворюваннях, що передаються статевим шляхом, при цьому їх застосування без кваліфікованої медичної допомоги є або невиправданим, або тривалість курсу є недостатньою (зникнення симптомів ще не свідчить про знищення усіх патогенних мікроорганізмів). Це є проблемою країн, в яких згідно з законодавством антибіотики формально продаються за рецептом лікаря, але реально є у відкритому продажі. До цих країн належить і Україна;

— недостатня тривалість курсу лікування, його дострокове припинення, що створює дуже

сприятливі умови для швидкого розвитку резистентності. Яскравим прикладом такого сценарію є розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу до антимикобактеріальних препаратів — тривалість лікування (півроку та більше) потребує від хворого і лікаря витримки та дисципліни. Це проблема головним чином власне хворих, їх родичів і медичних працівників.

Для запобігання розвитку резистентності доцільно додержуватися таких принципів:

1. Завжди дуже уважно оцінювати необхідність призначення антибіотиків.

2. Застосовувати АБП циклами, краще періодично змінювати класи антибіотиків (а не препаратів у межах одного класу).

3. Застосовувати синергічні комбінації антибіотиків.

Отже, виникнення медикаментозної стійкості у мікроорганізмів та її розповсюдження є сьогодні неминучою платою за їх використання. Антибіотики врятували й врятують багато людських життів. Подолання медикаментозної стійкості мікроорганізмів є загальною проблемою науковців і лікарів, і, не в останню чергу, власне пацієнтів. Тільки спираючись на знання про механізми виникнення стійкості до ліків, використовуючи принципово нові технології їх створення та призначення можна перемогти в боротьбі з хвороботворними мікроорганізмами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance // *Nature*. — 2000. — Vol. 406. — P. 775-781.
2. Prevalence of antibiotic resistance and serotypes in pneumococci in England and Wales: results of observational surveys in 1990 and 1995 / A. P. Johnson, D. C. E. Speller, R. C. George et al // *Br. Med. J.* — 1996. — Vol. 312. — P. 1454-1456.
3. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis*, across the United States / T. Agerton, S. E. Valway, R. J. Blinkhorn, K. L. Shilkret et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 29. — P. 85-92.
4. An outbreak of multi-drug resistant tuberculosis in a London teaching hospital / A. S. Breathnach, A. De Ruiter, G. M. C. Holdsworth, N. T. Bateman et al. // *J. Hosp. Infect.* — 1998. — Vol. 39. — P. 111-117.
5. World Health Organization, International Union Against Tuberculosis. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. — Geneva, Switzerland, 2000.
6. Espinal M. A. The global situation of MDR-TB // *Tuberculosis*. — 2003. — Vol. 83. — P. 44-51.
7. Лечение и профилактика гонореи: Метод. рекомендации / Минздрав РФ. — М., 1993. — 24 с.
8. Ситуація з мультирезистентного та полірезистентного туберкульозу в м. Києві / О. А. Журило, Л. В. Турченко, М. Т. Клименко та ін. // *Укр. пульмонолог. журнал*. — 2002. — № 3. — С. 36-39.
9. Яковлев С. В. Линезолид — первый препарат нового класса антимикробных средств оксазолидинонов: перспективы лечения грамположительных инфекций // *Инфекции и антимикроб. терапия*. — 2001. — Т. 3, № 6.

10. Chien J. W., Kucia M. L., Salata R. A. Use of linezolid, a oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 30. — P. 146-151.

11. Levy S. B. The challenge of antibiotic resistance // *Sci Am.* — 1998. — Vol. 275. — P. 46-53.

12. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story / C. Walsh, S. Fisher, S. Park et al. // *Chem. Biol.* — 1996. — Vol. 3. — P. 21-28.

13. Fluit A. C., Visser M. R., Schmitz F. -J. Molecular detection of antimicrobial resistance // *Clin. Microbiol. Reviews.* — 2001. — Vol. 14. — P. 836-871.

14. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives // *Emerg. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 4. — P. 195-209.

15. Musser J. M. Antimicrobial agent resistance in Mycobacteria: molecular genetic insights // *Clin. Microbiol. Reviews.* — 1995. — Vol. 8. — P. 496-514.

16. Николаевский В. В., Бажора Ю. И. Выявление лекарственной устойчивости микобактерий молекулярно-генетическими методами // *Буков. мед. вісник.* — 2003. — № 3. — С. 137-144.

УДК 616.211-002+616.216-002

С. М. Пухлик, д-р мед. наук, проф.

## РОЛЬ И ХАРАКТЕР ВОСПАЛЕНИЯ С ПОЗИЦИИ КЛИНИЦИСТА-РИНОЛОГА

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 616.211-002+616.216-002

С. М. Пухлик

## РОЛЬ І ХАРАКТЕР ЗАПАЛЕННЯ З ПОЗИЦІЇ КЛІНЦИСТА-РИНОЛОГА

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

У роботі відображено сучасні уявлення про два типи запалення, що трапляються в ринології — бактеріального й алергійного. Описано діагностичні підходи для виявлення характеру запалення, і відповідно, лікування. Висловлено необхідність інтеграції наукових пошуків чітких диференціальних підходів характеру запалення дихальних шляхів.

**Ключові слова:** ринологія, запалення, диференційний підхід.

UDC 616.211-002+616.216-002

S. M. Pukhlik

## THE ROLE AND CHARACTER OF INFLAMMATION FROM THE CLINICAL-RHINOLOGIST'S POINT OF VIEW

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The modern representations about two types of inflammation in a rhinology — bacterial and allergic are reflected in the submitted work. Diagnostic approaches for revealing character of an inflammation, and accordingly, treatment are described. Necessity of integration of scientific searches of precise differential approaches of character of an respiratory ways inflammation is stated.

**Key words:** rhinology, inflammation, differential approach.

Наиболее распространенными среди заболеваний носа и околоносовых пазух являются две группы — аллергические и инфекционные воспалительные процессы. Примерно 10–12 млн человек в Украине страдают этими заболеваниями. В этой публикации автор хотел бы в свете последних достижений науки прояснить их специфику и отличия.

Сегодня стратегия лечения и определение фенотипа заболевания исходят из нашего понимания характера воспаления. Практические врачи лишены четких клинических и общепринятых лабораторных тестов для дифференцировки инфекционного и аллергического воспаления. Что же современная наука может предложить в связи с этим? Чем отличаются эти

формы воспаления? Эти вопросы беспокоят не только врачей-оториноларингологов, но и пульмонологов, аллергологов, педиатров, терапевтов.

Аллергический риносинусит, независимо от степени его тяжести, — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Из чего складывается этот воспалительный процесс? Конечно, должен быть аллерген, должна произойти сенсибилизация, должны появиться дендритические (антигеннесущие) клетки. Первая клетка, которая начинает формировать сигналы заболевания, — эпителиальная. Какие это сигналы? В первую очередь, фактор некроза опухоли, экспрессия цитокинов, таких как интерлейкин-8, интерлейкин-1.

Аллергические поражения дыхательных путей характеризуют три наиболее важных процесса. Первый процесс — повышенное образование назального секрета и бокаловидных клеток, которые начинают «атаковать» эпителиальные клетки. Судьба эпителиальных клеток у больных с аллергическим ринитом однозначна — они погибнут в результате сдувания и оголения базальной мембраны. На этом промежуточном этапе количество бокаловидных клеток будет резко возрастать во всех отделах дыхательных путей. Итак, для больного, который страдает хроническим воспалительным процессом, характерна гиперсекреция, что связано с функцией бокаловидных клеток. Признак, характерный для воспалительного процесса при аллергии, — это альтерация апикальной части эпителиальных клеток — очень чувствительной зоны, откуда поступят биологические сигналы и где будет существенно опережаться протекание самого воспаления.

Второй момент, характерный для аллергии, — это отек слизистой дыхательных путей, который в дальнейшем приводит к сужению их просвета. Какие механизмы участвуют в отеке? Важнейшее значение придается нейрогенным механизмам воспаления. Те сосуды, которые будут дилатированы, раскроются и вызовут максимально быстрое пропитывание плазмы в просвет или носа, или дыхательной трубки, или мелких дыхательных путей. Это происходит за счет нехолинергических-неадренергических механизмов [2].

Третий момент имеет место только при аллергическом поражении нижних отделов дыхательной системы. Это спазм гладких мышц, который характеризует клинику астмы.

Таковы феномены, определяющие «лицо» аллергического поражения дыхательных путей, и каждый из них, что очень важно, возникает вследствие воспалительного процесса. О клетках, которые вовлечены в процесс острого воспаления, мы пока знаем очень мало. Миграция эозинофила, инфильтрация лимфоцитами, кооперация этих клеток с макрофагами — это уже характеристика хронического воспалительного процесса.

Концепция аллергического воспаления существенно преобразила наши представления и знания, что помогло сформировать эффективные программы как лечения, так и диагностики заболеваний.

В 1909 г. доктор из Сан-Франциско Соломон Солис Кох изготовил экстракт из надпочечников и применил его для лечения больных, страдающих бронхиальной астмой. Из экстракта Коха в 1914 г. был получен адреналин. В литературе периода первой мировой войны сообщается, что когда вспыхнула первая эпидемия бронхиальной астмы, врачи повсеместно стали при-

менять адреналин, подчас не зная меры. Показателен случай с фельдшером, умершим от застойной сердечной недостаточности, причиной которой стало безудержное использование адреналина. В то время использовались методы, когда игла оставалась под кожей, и в организм постепенно вводились небольшие дозы адреналина. В ринологии также использовался этот метод.

Сегодня повсеместно и зачастую бесконтрольно используются местные адреналиноподобные вещества (симпатомиметики), преимущественно производные оксиметазолина или ксилометазолина. Известно, что при использовании больших доз симпатомиметиков наступает эффект толерантности к ним — люди перестают реагировать на сосудосуживающие или бронхорасширяющие препараты. Возникает состояние, которое было описано, как «сладкая жизнь». Человек делает одну ингаляцию, вторую, третью, четвертую, время сокращается, и он за ночь в дыхательные пути посылает дозу, которая ему прописана на месяц. Он не контролирует свое состояние. Вообще эти препараты относятся к категории допинговых. Есть определенный тип людей, которые в любое время готовы воспользоваться каплями, ингалятором и мгновенно опускают руку в карман не потому, что у них действительно появляются симптомы обострения болезни, а потому, что этого требует мозг, их эмоциональная сфера. Специалисты по проблемам артериальной гипертонии, например, выявляют примерно 15–20 % больных, которые страдают тяжелыми формами этого заболевания, принимая систематически симпатомиметики.

На какие процессы воспаления способны воздействовать эти препараты? Главным образом, это спазм гладких мышц в бронхах, уменьшение отека в полости носа. Но воздействовать на экспрессию генов, которые приводят к высокому выбросу цитокинов, изменить уровень оксида азота, повлиять на адгезивные молекулы эти препараты не могут, то есть стержень самого воспаления, связь эпителиальной клетки с реакциями эндотелиальных клеток, через которые и будет осуществляться миграция клеток в очаг воспаления, остаются пока недостижимыми для целенаправленного терапевтического вмешательства.

Это направление исследований интуитивно привело к тому, что из надпочечников был получен кортизол, который стал активно применяться с середины 40-х годов. Как известно, вначале это была небольшая группа ревматических больных, затем больных с тяжелой бронхиальной астмой. В 50–60-е годы в нашей стране побывал известный канадский патолог Ганс Селье, принимавший участие в обсуждении темы «Кортикостероиды — это добро или зло? Это друг или враг?» На противовесе этих «за» и «против» и

родилось новое поколение препаратов, которыми мы сегодня располагаем. Теория самого воспаления, ее современная трактовка подвели нас к созданию препаратов, обладающих идеальными свойствами топических, в данном случае, ингаляционных глюкокортикостероидов.

Острый воспалительный процесс, как правило, индуцируется вирусами. Это очень серьезная проблема, она носит универсальный характер, и не случайно в последнее время особенно подчеркивается роль инфекционного процесса в очень большой группе заболеваний. Иными словами, трансформируется наше представление об инфекции и целом ряде связанных с нею других факторов. Если у больных определяются эозинофилы в индуцированной мокроте, носовой слизи и тем более в крови, то мы имеем дело уже с хроническим воспалительным заболеванием. Эозинофил — маркер хронического воспалительного процесса. Взаимодействие этих клеток в очаге воспаления — принципиально иное явление, так как воспалительная активность клеток существенно их изменяет. Эозинофил циркулирующий, эозинофил, который «вышел» из костного мозга, эозинофил, который подходит к малому кругу кровообращения, — это уже не тот эозинофил, который покинет эндотелиальные клетки, пройдет матрикс и соприкоснется с эпителиальными клетками. За короткое время эта клетка приобретает то, чем прежде не располагала. Она станет больше по размерам, у нее изменятся не только формы, но и вся биологическая программа. Эта клетка будет жить на 70 % времени больше, то есть это принципиальная общая биологическая проблема — апоптоз клеток. Эозинофил, находясь в очаге воспаления, начнет дегранулировать, и эта дегрануляция будет связана с синтезом определенных белков, в частности, эозинофильным катионным протеином. Эти субстанции приведут, в конечном счете, к гибели эпителия. Эозинофил своим поведением, своей воспалительной активностью ведет к уничтожению эпителиальных клеток. Армия эозинофилов, которая развернула активные действия, на слизистой оболочке, как будто ножом, срезает эпителиальные клетки.

Еще более важный момент — *кооперация между клетками*, когда происходит сложное взаимодействие с участием цитокинов. Аллергия, аллергическое воспаление является в этом отношении уникальным явлением, потому что это единственное поражение, которое осуществляется при очень высоком уровне поляризации Th2-клеток. Лимфоцит Th2 — это клетка, которая как раз специализируется на синтезе таких цитокинов, как интерлейкин-4, интерлейкин-5, играющих важную роль в воспалительной реакции. Поэтому он и появился в очаге воспаления. Как прервать такую реакцию? Это можно сде-

лать с помощью кортикостероидов, потому что уменьшится количество Th2-лимфоцитов и эозинофилов. Но как только будет прервана эта реакция, приостановлено действие кортикостероидов, возникнет феномен, известный как синдром отмены. Поэтому одна из главных задач, которая стоит сегодня в области понимания этих процессов, связана с выяснением, что именно становится причиной персистенции воспалительного процесса. Второй вопрос, который логически вытекает из вышесказанного, — существуют ли эндогенные механизмы, которые могли бы вмешаться и предотвратить нежелательное развитие процесса? А если таковые существуют, значит, потребуются создание новых лекарственных препаратов.

Сегодня реально наличие *кортикостероидных препаратов*. На какие клетки воспаления влияют стероиды? Количество эозинофилов уменьшается, как и количество тучных клеток, снижается уровень цитокинов, сокращается количество макрофагов, которые вовлечены в этот процесс, уменьшается уровень цитокинов, продуцируемых макрофагами, и наблюдаются определенные изменения со стороны дендритических клеток. Что происходит с клетками в функциональном плане? Это очень важно. Можно ли восстановить нормальный покров слизистой дыхательных путей? Кортикостероидные препараты такими свойствами обладают. Приблизительно через 3–4 мес активной терапии можно восстановить эпителиальный покров — это могут сделать стероиды. Конечно, при этом меняется функция эндотелиальных клеток, что приводит к уменьшению экссудации плазмы, увеличению количества  $\beta_2$ -рецепторов на гладких мышцах; происходят изменения и со стороны функции бокаловидных клеток.

Сегодня разработаны принципиально новые методы лечения астмы, которые связаны с применением моноклональных антител против иммуноглобулина класса E, и два типа моноклональных антител, которые применяются для блокады рецепторов интерлейкина-4 и интерлейкина-5. Применение *моноклональных антител против иммуноглобулина класса E* — действительно революционный метод лечения больных.

Обратимся к болезни, «соседствующей» с аллергическим процессом. Речь идет о воспалении, которое также развивается в дыхательных путях, — хроническом инфекционном рините и синусите. С чего начинается процесс? Те же эпителиальные клетки, тот же покров, реснички, те же бокаловидные клетки. Ринит имеет два ведущих симптома — нарушение дыхания и носовая слизь. Первое — это нарушение функции ресничек мерцательного эпителия и бокаловидных клеток. При аллергическом рините происходит десквамация эпителия, при инфек-

ционном — дисплазия эпителиальных клеток. Что такое дисплазия? Эпителиальные клетки — ядродержащие, то есть клетки, которые прилегают к базальной части, это базальные эпителиальные клетки, — они все передвигаются вверх, отрываясь от базальной мембраны. Картина хаотическая. Цитологи выделяют три степени дисплазии. Третья стадия дисплазии — рак *in situ*. Аллергический ринит или астма и рак — несовместимые болезни, хотя хроническое инфекционное воспаление и другие заболевания часто приводят к этому. Совершенно по-другому ведут себя эпителиальные клетки, и это проходит через механизм дисплазии, как предраковое состояние со стороны дыхательных путей. Базальная мембрана может вовлекаться или не вовлекается в процесс, а клетки, которые придут сюда, — преимущественно нейтрофилы и лимфоциты, эозинофилам здесь места нет. Поэтому продолжается дискуссия: нужно ли таким больным назначать стероидные препараты?

Появились научные публикации, рекомендуемые сочетание антибиотиков со стероидами при острых синуситах. Ингаляционные стероидные препараты отсутствуют в современных международных рекомендациях по лечению синусита. Существует мнение, что нет точки приложения. При инфекционном воспалении нейтрофилы из капилляров эмигрируют на поверхность слизистой оболочки и другие слои. При возрастающей активности фибробластов все это будет формироваться в большое количество коллагеновых волокон, и в последующем трансформироваться в рубцовый процесс. Для того, чтобы реснички мерцательного эпителия хорошо двигались и сохраняли два слоя геля и золя, должен обязательно присутствовать сурфактант. В бронхах движение ресничек, которые гонят бронхиальный секрет, связано с тем, что сурфактант поступает на поверхность.

В доступной литературе отсутствуют глубокие исследования носовой слизи (есть те же слои геля и золя), думаю, что природа их схожа. За счет физико-химического взаимодействия фаз золя и геля удается прогонять через дыхательные пути около 200 мл жидкости в день. Такую работу проделывает мукоцилиарный клиренс. При воспалении происходит следующее: реснички направлены в разные стороны, движение хаотично, концевые части слипаются, происходит оголение бокаловидной клетки. С началом воспаления нейтрофил мигрирует в просвет дыхательных путей, околоносовые пазухи. Риносинусит с участием нейтрофилов приобретает характер гнойного.

Итак, вновь возвращаемся к вопросу: какой характер воспаления — аллергический или иной? Известно, что к воспалению привели два процесса. Первый — это оксидативный стресс. Человек по разным причинам не смог из него выйти, и на-

копились определенные молекулы, свободные радикалы, которые будут поддерживать другой процесс — протеолиз. Разрушение эластического остова произойдет как раз вследствие высокой протеолитической активности. Ученых всегда занимал вопрос, зачем это нужно организму или это только повреждение? Сейчас впервые получен ответ, почему так мало бактерий и почему инфекция все-таки не играет ведущей роли при этой патологии. Считается, что высокая продукция трипсина, хемотрипсина и целого ряда других ферментов является формой защиты, но это очень дорого обходится организму.

Каков, к примеру, начальный признак воспалительного повреждения слизистых оболочек дыхательных путей? Симптомов нет, жалоб нет, и функция внешнего дыхания не изменена. Первым начальным признаком является повышение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе. Почему? Потому что поражение эпителиальных клеток, потеря связи с базальными клетками базальной мембраны приведут к тому, что в тех клетках, которые сохранились, произойдет очень быстрая экспрессия индуцибельной NO-синтазы. В 1998 г. группе исследователей (Furchgott, Ignarro, Murad) была присуждена Нобелевская премия за исследования в этой области.

В России проводили исследования на медицинских работниках, связанные с так называемой аллергией к латексу. Приблизительно за 3–4 мес до появления клинических признаков этой аллергии у хирургов, медсестер и анестезиологов, постоянно пользующихся в своей работе перчатками, отмечалось повышенное содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе. Аналогичная картина наблюдалась и у работников московского завода «Каучук», где производится искусственный латекс.

Назальная окись азота, определяемая в воздухе, аспирируемом из полости носа, также привлекает внимание исследователей: обнаружено повышение концентрации назальной NO при аллергическом рините и снижение ее при острых и хронических синуситах. Таким образом, данный тест может быть важным в дифференциальной диагностике этих заболеваний [1].

### Выводы

Первая проблема — ранняя диагностика воспаления. Сегодня мы нередко диагностируем ринит или синусит, астму на этапе уже сформировавшегося хронического процесса, тогда, когда болезнь находится в стадии ремодулирования. Таким образом, первая задача стратегии первичной профилактики — не допустить этого воспаления. Что касается аллергии, то это проблема, связанная с генетической предраспо-

ложенностью, но она не является ведущей. Это экспрессионная генетика, если иметь в виду воздействие факторов окружающей среды. В случаях аллергии у ребенка — это инфекция на этапе внутриутробного развития, когда беременная женщина переносит ту или иную болезнь. Для аллергии это имеет принципиальное значение. Акцент, естественно, должен сместиться на разработку критериев ранней диагностики, и, конечно, в область педиатрии. Чем больше мы этим занимаемся, тем больше нуждаемся в том, чтобы вместе с педиатрами ставить и решать эти проблемы. Это уводит нас в генетику, но, как таковые, эти заболевания не являются генетическими. Еще раз стоит подчеркнуть — это та ситуация, когда факторы окружающей среды создают предпосылки к воспалению. На земном шаре 40 % населения — это люди, которые имеют атопический механизм, то есть у них имеется генетическая предрасположенность к развитию аллергических заболеваний.

Стратегия профилактики вторичная. Она состоит из того, что мы сегодня обсуждаем: назначить лекарственные препараты (в первую очередь, противовоспалительные) с тем, чтобы болезнь не привела к существенному снижению качества жизни. Возникают серьезные проблемы: как правильно титровать и мониторировать те препараты, которые назначаются. Вто-

рая проблема: грамотная, базисная противовоспалительная терапия. В зависимости от патологии человека у нее есть целый ряд нюансов: системные стероиды, топические стероиды, правда, не следует все сводить только к стероидам.

Задача третичной профилактики — чтобы человек не умер от этой болезни, не стал глубоким инвалидом. Здесь возникают серьезные проблемы. Нередко приходится идти на разрушительные, но жизнесберегающие операции. Это имеет принципиальное значение.

Мы нуждаемся в том, чтобы наши ученые, работающие в области системных заболеваний органов дыхания, иммунитета, объединили усилия. Назрела такая необходимость — посмотреть междисциплинарно на саму проблему воспаления. Даже внутри патологии органов дыхания, где по-разному складываются сценарии болезни и применяются совершенно различные методы лечения, следует применять общие подходы, исходя из понимания функционирования дыхательной системы как единого целого и характера воспаления при этих заболеваниях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенский Н. А. Изучение окиси азота в ринологии // Рос. ринология. — 1999. — № 3. — С. 34-38.
2. Чучалин А. Г. Роль воспаления в клинике внутренних болезней // Рос. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 12.

УДК 616.89:616(47-87)

В. Г. Шутурмінський, канд. мед. наук, доц., С. М. Бруніч

## ПСИХОСОМАТИЧНІ АСПЕКТИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНО ХВОРИХ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.89:616(47-87)

В. Г. Шутурминский, С. Н. Брунич

## ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Статья посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной медицины — психосоматике. Авторы поднимают вопросы стоматологической патологии и воздействие этого фактора на психическое здоровье, исходя из влияния психического состояния на распространение и тяжесть течения основных стоматологических заболеваний.

**Ключевые слова:** психосоматика, стоматологические заболевания, психически больные люди.

UDC 616.89:616(47-87)

V. G. Shuturminsky, S. M. Brunich

## PSYCHOSOMATIC ASPECTS OF DENTAL CARE OF PATIENTS WITH MENTAL DISORDERS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

This article is devoted to the actual problem of the modern medicine — psychosomatics. The authors raise the problems of dental pathology and its influence on mental health, depending on status of psychosomatic health and spread and severity of main dental disorders.

**Key words:** psychosomatics, mental patients, dental disorders.

Психосоматика — це один з найбільш впливових напрямків сучасної теоретичної медицини. За час свого існування вона зазнала складної еволюції і є сьогодні філософією медицини.

Психосоматика поєднує різні однобічні концепції, які не можуть дати правильної відповіді на довічні питання про співвідношення тіла, психіки і соми, оскільки в них психічне постійно протиставляється тілесному. Прихильники психосоматичної медицини прагнуть подолати властиві цим концепціям «крайності»: психічному і соматичному протиставляється «психічне», що не є ні матеріальним, ні ідеальним, ні об'єктивним, ні суб'єктивним, а нібито є нейтральним.

Справді, психосоматичний напрямок у медицині розвинутих європейських країн і США виник як спроба розв'язати проблему співвідношення психічного і соматичного в тих або інших формах патології, зокрема, проблеми психогенії соматичних хвороб, які характеризуються тим, що психічні розлади при цих хворобах виступають як істотні етіологічні і патогенетичні фактори [1]. Сформулювавши цю важливу проблему, психосоматики не змогли однак дати їй наукового тлумачення, оскільки вони стверджували, що в генезі різних функціональних і органічних захворювань головне значення належить психічному фактору (переважно афективному), пов'язаному з важкими емоційними переживаннями, стресами і т. д.

Під впливом фрейдизму психосоматики перетворили афективне психоемоційне реагування на первинний початок, основу всіх процесів життєдіяльності організму людини. Але якщо для класичного напрямку психоаналізу було характерним пряме, відкрите протиставлення ідеалістичного рішення «основного питання філософії» матеріалістичному, то для теоретиків сучасної психосоматики, навпаки, характерною є відмова від прямого, послідовного і чіткого протиставлення своїх поглядів ідеям матеріалізму. Ця непослідовність психосоматичної медицини простежується в теоріях і концепціях і пов'язана насамперед із претензією на світоглядну «нейтральність».

Сьогодні багато лікарів-клініцистів, які не є прихильниками психосоматичної медицини, визнають важливу роль психосоматичних кореляцій у виникненні різних захворювань, як от: виразка шлунка, коліт, бронхіальна астма, артеріальна гіпертонія, коронарна хвороба серця та ін. [2; 3; 4].

Усі ці форми клінічної патології психосоматики зараховують до особливого типу психосоматичних розладів, які характеризуються тим, що при цих хворобах психоемоційний фактор у взаємодії із соматичним спричинює певні органічні та функціональні порушення в органах людини.

Внаслідок конфлікту, що виникає між несвідомими, біологічними за своєю природою схильностями людини і соціальними перепонами, при певній його глибині, розвиваються істерія, різке порушення психічної діяльності людини.

Засновниками психосоматичної медицини вважаються Гроддек і Зіммель у Німеччині, Дойтч — в Австрії, Джелліфе — в США і Гарма — в Аргентині, які прагнули за допомогою розробленої Фрейдом психоаналітичної техніки та символіки пояснити переважну більшість психосоматичних порушень [5].

У психосоматиці відстоюється поняття про те, що вегетативний симптом є не символічним відбитком того або іншого емоційно-стресового напруження, а його нормальним фізіологічним супутником.

Це привело до виникнення широко відомої теорії «специфічності», що є центральним пунктом усієї психосоматичної медицини. Постає важливе питання: чи існує специфічний зв'язок між характером впливу психічного фактора на той чи інший орган тіла, або ж вплив психічного фактора є неспецифічним на схильні до того органи?

Розглянемо питання детермінованості психосоматичних розладів через призму стоматологічних захворювань. Кожному науковцю, практичному лікарю з певним лікарським стажем відомо, що в стоматології розповсюдженість основних стоматологічних захворювань часто поєднується з психічним стресом або, як прийнято в психосоматиці, симптомом емоційного стресового напруження. Доведено, що це не залежить від причини, яка призвела до порушення. Це може бути пов'язано з пологами, тривалим відрядженням або перебуванням далеко від родини, втратою близьких тощо.

Вивчення впливу основних стоматологічних хвороб на психосоматичні розлади слід розпочати з їх розповсюдженості серед психічних хворих.

Стосовно впливу функціональних і органічних порушень ЦНС на частоту хвороб пародонта у вітчизняній і зарубіжній літературі опубліковано чимало наукових праць.

Відомо, що хвороби зубів і пародонта можуть бути причиною хроніосептичного стану, тривалої сенсibiliзації організму, що може позначитися на перебігу різних загальних захворювань, у тому числі й психічних.

В окремих випадках одонтогенні осередки можуть сприяти порушенню психічної діяльності, виникненню епілептичних нападів. За даними М. Кабанова, ці осередки погіршують перебіг епілепсії й утруднюють її лікування [6].

Сучасна психіатрія, яка ґрунтується на принципах поваги до особистості хворого та турботи про його здоров'я, має на меті глибоке і всебічне обстеження і лікування пацієнта.



З огляду на це, важливе місце в психіатричному лікуванні посідає стоматологічна допомога.

Поширеність дефектів зубних рядів і зубощелепних аномалій серед психічно хворих зовсім не вивчено, а результати наявних досліджень — суперечливі та недостатні.

Н. Смоляр виявила, що при психічних хворобах карієс виявляється на 10 % частіше, ніж серед здорових людей. Пародонтит, за її даними, також зустрічається на 15–17 %, а гінгівіти вдвічі частіше, ніж у здорових осіб [7].

V. Anastassiadou et. al. встановили, що карієс у психічно хворих виявляється у 80,3 %, а пародонтит — у однієї третини обстежених [8]. Вони визначили, що дефекти зубних рядів наявні у 95 % хворих (при тривалості захворювання понад два роки). Більшість авторів відзначають значне ураження пародонта у психічно хворих.

Слід зауважити, що всі дослідники, які вивчали стан пародонта у психічно хворих, не відзначили особливостей клінічного перебігу пародонтопатій при епілепсії. Водночас вони вказують на значні особливості клініки хвороб пародонта у хворих на епілепсію у зв'язку з лікуванням антиепілептичним засобом дифеніном [9].

Ці дані переконливо свідчать про велику розповсюдженість та інтенсивність основних стоматологічних захворювань серед психічно хворих.

Отже, сучасна медична наука, яка спирається на психосоматичні теорії, досить мало приділяє уваги урахуванню в етіології різноманітних соматичних захворювань психічного фактора.

Наукових робіт останніх років, пов'язаних з розкриттям основних психосоматичних теорій розвитку захворювань, явно недостатньо, особ-

ливо це стосується стоматологічних захворювань.

Аналіз захворюваності у психічно хворих переконливо доводить, що зв'язок психіки та соми в багатьох випадках є причиною стоматологічної патології. Вважаємо за необхідне проведення подальших наукових розробок та їх впровадження в практичну медицину.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Психосоматичний* хворий на прийомі у лікаря / Б. Любан-Площа, В. Пельдингер, Ф. Крегер, К. Ледерах-Гофманн. — К.: АДЕФ-Україна, 1997. — 328 с.
2. *Andrasik F.* Assessment of patients with headache // *Handbook of pain assessment* — New York: Guildford, 1992 — P. 344-361.
3. *The response to psychotherapy in chronic ulcerative colitis* / A. Karush, G. Danils, J. F. O'Connor, L. O. Stern — *Psychosom Med* — 1968. — P. 255-262.
4. *Wachinger L.* In Konflikten nicht verstummen: wie Paare wieder reden lernen. — Düsseldorf: Patmos, 1993.
5. *Berde C. B., Glick R.* The placebo response: Powerful and still puzzling. — *IASP Newsletter*, 1994 — July/Aug. — P. 3-5.
6. *Кабанов М. М., Личко А. Е., Смирнов В. М.* Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. — Л.: Медицина, 1983. — С. 211-301.
7. *Смоляр Н. І., Лусак Т. Ю.* Ефективність лікування захворювань пародонта у психічно хворих дітей // *Новини стоматології* — 1995. — № 4(5). — С. 32-33.
8. *Evaluating dental status and prosthetic need in relation to medical findings in Greek patients suffering from idiopathic Parkinson's disease.* / V. Anastassiadou, Z. Katsarou, O. Naka, M. Bostanzopoulou // *Eur J Prosthodont Restor Dent.* — 2002. — Jun; — N 10(2). — P. 63-8.
9. *Doshev V., Slavtchev D.* Denture possibilities for patients with mental disorders // *Folia Med (Plovdiv)*, 1998. — P. 101-103.

УДК 613.86:614.87

**В. И. Кресюн**, чл.-корр. АМН Украины, д-р мед. наук, проф.,

**В. В. Годован**, канд. мед. наук, **В. В. Кресюн**, канд. мед. наук

## ЧЕЛОВЕК И СРЕДА: ДВЕ СТОРОНЫ АГРЕССИВНОСТИ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 613.86:614.87

**В. І. Кресюн, В. В. Годован, В. В. Кресюн**

### ЛЮДИНА І СЕРЕДОВИЩЕ: ДВІ СТОРОНИ АГРЕСИВНОСТІ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

В роботі розглянуто взаємовідношення між людиною та зовнішнім середовищем і між людьми в популяції. На прикладі «денного транквілізатора» літоніту продемонстровано можливість суттєвого зменшення стресогенного впливу на людину та посилення її адаптивних можливостей.

**Ключові слова:** психофізіологія, стрес, адаптація, літоніт.

UDC 613.86:614.87

**V. I. Kresyun, V. V. Godovan, V. V. Kresyun**

### THE HUMAN AND ENVIRONMENT: TWO SIDES OF AGGRESSIVENESS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

In the work relations between the human and environment, and also between people in a population are considered. The opportunity of essential reduction in stressful influence on the person and strengthening of his adaptable opportunities on an example of “day-time tranquilizer” lironit is illustrated.

**Key words:** psychophysiology, stress, adaptation, lironit.

Человечество остро столкнулось, с одной стороны, с проблемой взаимоотношения с окружающей средой, с другой — взаимоотношением между собой. Первая проблема обусловлена геоастрономическими изменениями динамических характеристик Земли в Солнечной системе, экологическими нарушениями (парниковый эффект, озоновые дыры, уменьшение ресурсов питьевой воды, лесных насаждений, плодородного слоя почвы и т. д.). Вторая — перенаселение планеты и связанные с ней последствия. В борьбе за выживаемость у человека начинают доминировать жизнеобеспечивающие инстинкты, которые приобретают особую агрессивность. На поведении человека не могут не сказываться успехи цивилизации (урбанизация, тысячекратное увеличение скорости передвижения за последние 100 лет, сплошная технизация и химизация нашей жизни, использование космического пространства и ядерной энергии, новейшие компьютерные технологии). Духовный мир человека значительно расширился не только за счет профессиональных знаний, которые день ото дня наращиваются, но также и за счет разносторонней информации, которая плотным потоком воздействует на человека, неизмеримо возрос темп жизни. Все это обусловило смещение центра тяжести нагрузки человека с физической на психическую (умствен-

ную и эмоциональную) область жизнедеятельности организма. За последние 100 лет сила воздействия на человека увеличилась в 1000 раз, однако время на адаптацию и ответную реакцию уменьшилось в десятки и сотни раз.

В постоянном стремлении познать, вникнуть, выучить, запомнить, использовать в практической деятельности человека подстерегает утомляемость, физическое и умственное перенапряжение, дезадаптация, срыв, нервно-психические расстройства и, наконец, заболевания. Когда в 1954 г. появился новый лекарственный препарат мепробамат, положивший, кстати, начало новому классу психотропных средств — транквилизаторов, то ученые решили, что найдено радикальное средство против «главной болезни» XX века — стресса. Сразу появились инструкции, предписывающие обязательный прием мепробатама водителями, летчиками, операторами и т. д. Однако вскоре оказалось, что препарат вызывает ухудшение координации движений, разбитость, слабость, снижение умственной и физической работоспособности. Тогда-то и родилась идея создания так называемых «дневных транквилизаторов» — лекарственных средств (ЛС), уменьшающих чувство страха, тревоги, напряжения и не снижающих работоспособности. Одним из первых таких препаратов и был литонит, созданный на

кафедре фармакологии нашего университета. При его клиническом изучении в 16 клиниках бывшего СССР (по решению тогдашнего Фармакологического комитета) одновременно проводились войсковые испытания на операторах различных военных специальностей.

Данная работа посвящена изложению результатов психофизиологических исследований высшей нервной деятельности (ВНД) людей, находящихся в конфликтной ситуации, а также на фоне приема литонита, проведенных в 80-е годы.

Психофизиологические исследования (ПФИ) позволяют выявить не только закономерности ВНД человека, но и получить представления об их природе и механизме, являются своеобразным клиническим экспериментом. В данных исследованиях ставилась задача изучения влияния однократного приема литонита среднетерапевтической дозой 100 мг на такие процессы, как произвольное внимание, работоспособность, краткосрочная память, эмоционально-моторная устойчивость, т. е. те функции ВНД, которые наиболее адекватно отражают состояние умственной работоспособности, — наиболее важного показателя — и являются особо ранимыми. Психофизиологические исследования проводились по следующей схеме: А — до начала рабочего дня (до начала смены); Б — в конце рабочего дня, когда развивалось умственное и физическое утомление. После этого все испытуемые были разделены на 2 группы. Группа В, в которой в конце рабочего дня создавалось эмоциональное напряжение; группа Г — в которой в конце рабочего дня создавалось эмоциональное напряжение, однако за 1,5–2 ч до окончания работы и включения стрессорного агента испытуемые однократно получали литонит. Эмоциональный стресс или конфликтную ситуацию вызывали внезапным изменением регламентированной работы (нештатные ситуации). Они заключались в получении команды о необходимости выполнения усложненного задания в определенном временном режиме. Данные исследования проведены на 250 испытуемых в возрасте 19–40 лет в процессе выполнения и обычного служебного задания.

Одним из важных показателей ВНД является состояние произвольного или активного внимания, наиболее существенные критерии которого — его устойчивость, объем и способность к переключению. Эти исследования проводились с помощью таблиц А. Г. Иванова-Смоленского [1] и модифицированной нами пробы Шульте. Модификация заключалась в том, что в таблице, рядом с цифрой, была напечатана буква алфавита, а испытуемый, отыскивая цифру, должен регистрировать буквы. Фиксировалось время нахождения и записи всех букв. При анализе результатов по таблице Иванова-Смоленского учитывалась скорость выполняемой работы — количество просмотренных строк поминутно за 10 мин, при

условии зачеркивания двух букв, и её точность — количество допущенных ошибок (испытуемые ориентировались на скорость и точность).

Полученные данные свидетельствуют, что до начала рабочего дня количество просмотренных знаков (объем работы) составляло 2120. К концу рабочего дня оно уменьшалось на 25 % (1600 знаков), а количество ошибок увеличилось на 82 %. Создание стрессовой ситуации существенно не отразилось на объеме работы, однако количество ошибок увеличилось почти в 3 раза. Прием литонита способствовал сохранению как общего объема работоспособности (1920 знаков), так и его качества практически на исходном уровне (рис. 1). Для характеристики устойчивости внимания нами был рассчитан показатель качества — Q [2], который в исходном состоянии равнялся 838,8; в конце рабочего дня — 208,6; в конце рабочего дня при эмоциональном напряжении — 189,5 и при приеме литонита выравнивался до 583,2. Объем произвольного внимания и скорость восприятия зрительных сигналов оценивались по результатам просмотра таблиц Шульте. опыты показали, что существенных изменений в объеме внимания как до, так и после приема препарата не отмечалось, однако время выполнения задания существенно изменялось. К концу рабочего дня, а в особенности при включении стрессорного агента, оно удлинялось на 33 %, прием литонита сохранял время выполнения задания на исходном уровне (рис. 2). О характере переключаемости внимания судили по количеству ошибок в тесте «сложение с переключением» [3]. Как свидетельствуют результаты, переключаемость внимания существенно не менялась в процессе трудового дня. Лишь включение стрессорного агента приводило к резкому ее ухудшению (в 5,5 раза), а действие литонита сохраняло ее на исходном уровне.

Другой показатель данного теста — количество произведенных логических операций, характеризующий мыслительную функцию мозга, оказался мало информативным, так как функция обобщенного и опосредованного внимания существенно не изменялась как в процессе исследования, так и при применении препарата (рис. 3). Другим важным критерием, характеризующим мышление, является память. Нами изучалась краткосрочная память [4]. Результаты исследования свидетельствуют, что к концу рабочего дня наряду с ухудшением восприятия и рассеиванием внимания, ухудшается краткосрочная память (на 30 % уменьшилось количество воспроизводимых цифровых сочетаний). Эмоциональное напряжение практически не влияло на краткосрочную память. Применение литонита увеличивало количество воспроизводимых цифр на 20 % (рис. 4). Эти результаты не позволяют утверждать, что литонит улучшает

краткосрочную память, однако демонстрирует его защитное действие при эмоциональном перенапряжении.

Внимание и способность к сосредоточению, а также мышление и память, в конечном счете, формируют определенный уровень умственной работоспособности. Умственная работоспособность как обобщенный показатель, оценивалась по времени просмотра таблиц «кольца Ландольта» и количеству ошибок [5]. Результаты опытов показывают, что на фоне ухудшения работоспособности как в конце рабочего дня, так и, в особенности, при стрессовой ситуации, о чем свидетельствует удлинение на 21 % времени выполнения задания, резко ухудшается качество выполняемой работы (на 71 % увеличивается количество допущенных ошибок). Прием литонита сохраняет работоспособность и её качество на исходном уровне (рис. 5). Эти результаты, характеризующие умственную работоспособность и её продуктивность, связанную с

критерием времени, свидетельствуют, что к концу рабочего дня и, особенно вследствие стрессового воздействия, она интенсивно снижается. Однократный прием литонита улучшает эти показатели, наиболее отчетливо при эмоциональном перенапряжении.

В следующей серии экспериментов было изучено эмоциональное состояние испытуемых по координации движений [6], статическому и динамическому тремору [7], теппинг-тесту [8] с расчетом коэффициента эмоциональной стабильности — КЭС [9].

Определение общей координации движений показало, что литонит значительно уменьшает количество ненужных движений, особенно в условиях эмоционального напряжения, когда координация движений особо нарушается. При этом в 2 раза сокращается время выполнения задания (рис. 6). Как показатели общей координации движений, так и тремометрии являются интегральными критериями общей работоспособности.

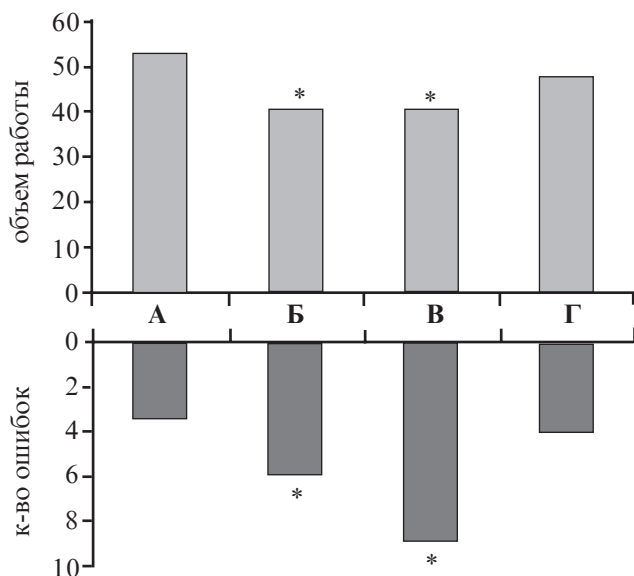


Рис. 1. Результаты опытов по корректурным таблицам А. Г. Иванова-Смоленского

Примечание. На рис. 1–8: \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем.

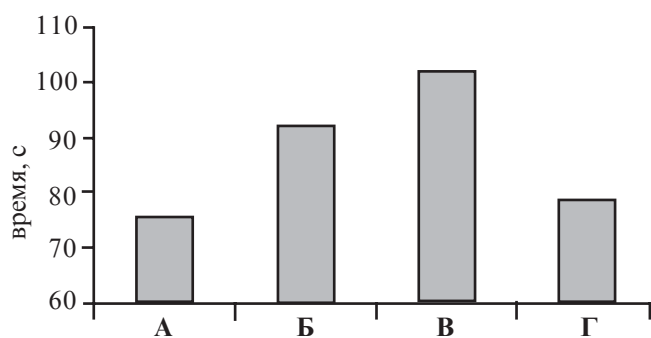


Рис. 2. Время просмотра таблицы Шульце

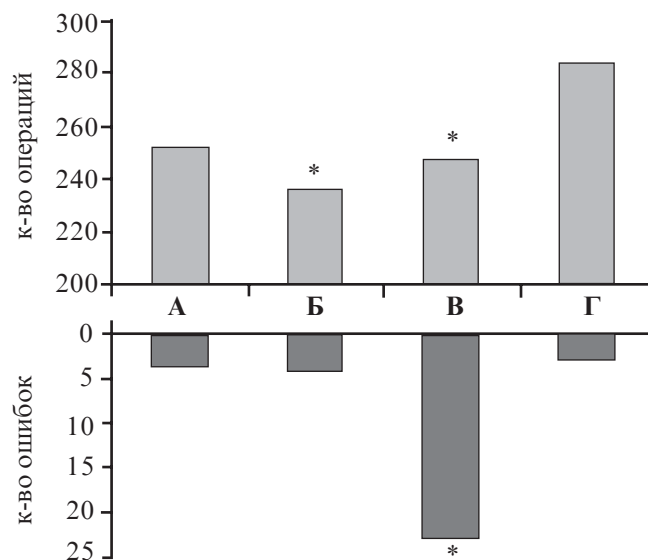


Рис. 3. Результаты опытов по тесту «сложение с переключением»

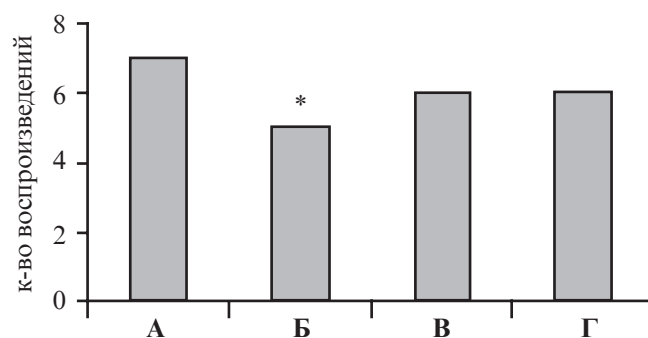


Рис. 4. Воспроизведение цифровых сочетаний (из 12 предложенных)

Препарат на фоне утомления и стресса на 35 % уменьшал статический тремор и на 48 % — динамический. При этом на 25 % увеличивалось количество движений в максимально быстром темпе, свидетельством чего является стабилизация КЭС (рис. 7). Улучшение показателей психомоторной работоспособности свидетельствует о стабилизации эмоционального фона, уменьшении нервно-психического напряжения и, как следствие, — повышении работоспособности. При этом возник принципиальный вопрос, а не является ли приобретение эмоциональной уравновешенности и стабильности следствием угнетения литонитом условнорефлекторной деятельности? О состоянии последней судили по латентному периоду (ЛП) сенсомоторной реакции — СМР [10]. При постоянной силе светового разрушителя ЛП СМР к концу рабочего дня увеличивался на 10 %, а за счет эмоционального фактора — на 32 %. Прием препарата не отражался на величине ЛП СМР (рис. 8). Следовательно, несмотря на успокаиваю-

щее действие, условнорефлекторная деятельность под влиянием литонита не изменилась, что положительно характеризует психотропные свойства препарата и обосновывает возможность его применения в качестве «дневного транквилизатора».

Таким образом, на примере данного лекарственного препарата мы попытались продемонстрировать хоть и не большую, но реально существующую возможность снижения стрессогенного воздействия на человека, смягчения конфликтов возникающих в человеческой популяции. В то время как проблема взаимоотношения человека с окружающей средой далека от решения, даже гипотетического.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов-Смоленский А. Г. Методика исследования условных рефлексов у человека. — М.: Медгиз, 1933. — 253 с.
2. Баскакова И. Л. Некоторые возможности обработки экспериментальных данных устойчивости внимания по методу корректурной пробы // Вопр. психологии. — 1968. — № 3. — С. 161-167.

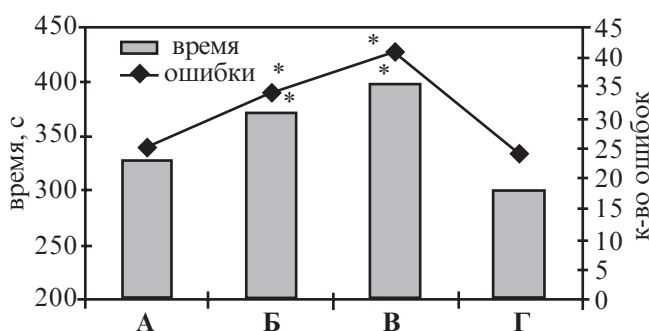


Рис. 5. Результаты опытов по тесту «кольца Ландольта»

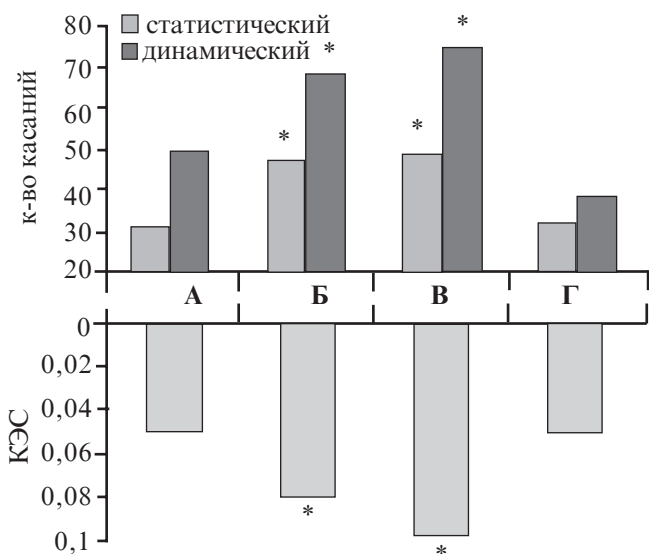


Рис. 7. Результаты опытов по определению статического и динамического тремора

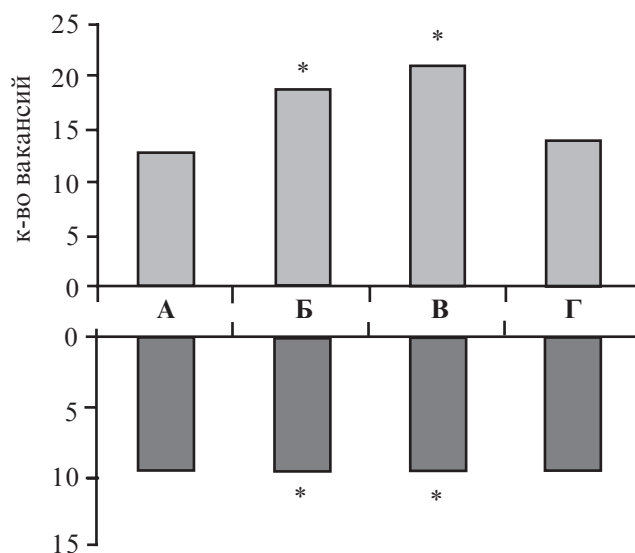


Рис. 6. Результаты опытов по определению координации движений

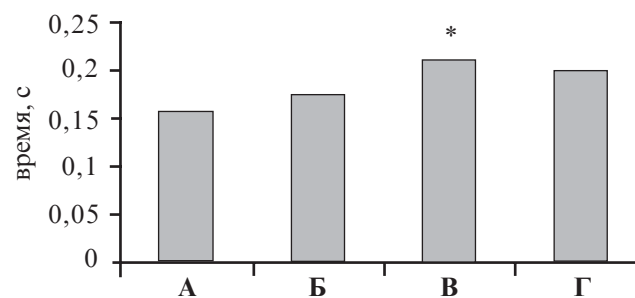


Рис. 8. Латентное время сенсомоторной реакции

3. Бодров В. А., Колбанов В. В. Модификация бланковой методики сложения чисел с переключением // Гигиена труда и проф. заболеваний. — 1969. — № 9. — С. 49-53.

4. Кресюн В. И., Нурик Л. Ф., Маломуж И. П. Возможность фармакологического воздействия на эмоциональное состояние моряков по данным психофизиологических исследований // Актуальные вопросы здравоохранения на водном транспорте. — Одесса, 1972. — С. 61-62.

5. Генкин А. А., Медведев В. И., Шек М. П. Некоторые принципы построения корректурных таблиц для определения скорости переработанной информации // Вопр. психологии. — 1963. — № 1. — С. 104-110.

6. Еренков В. А. Объективная методика исследования координации движений рук // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1966. — Т. 6, № 7. — С. 51-54.

7. Башкирова Л. С., Жижина Н. И. К методике тремографии // Гигиена труда и проф. заболеваний. — 1970. — № 9. — С. 59-61.

8. Черникова О. А. Вариативность двигательного темпа у спортсменов различной специализации // Проблемы психологии. — М.: Физкультура и спорт, 1969. — Вып. 7. — С. 57-63.

9. Оя С. М. Особенности предстартовых сдвигов и эмоциональной стабильности у представителей разных видов спорта // Там же. — С. 63-67.

10. Пономарев М. Ф. О влиянии кофеина и брома на время латентного и моторного компонентов двигательной реакции человека // Физиол. журн. СССР. — Т. 154, Вып. 2. — С. 97-104.

**УДК 616-07:612.1/2.015.3:615.838**

**А. В. Паненко**, канд. мед. наук, доц.

## **ІНТЕГРАТИВНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНКИ САНОГЕНЕЗУ**

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

**УДК 616-07:612.1/2.015.3:615.838**

**А. В. Паненко**

### **ІНТЕГРАТИВНИЙ ПОДХІД К ОЦЕНКЕ САНОГЕНЕЗА**

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

В работе рассмотрены предпосылки и представлена возможность интегративного подхода к оценке саногенеза как одного из условий развития и формирования различных патологических состояний. На примере исследования контингента клинического санатория в независимости от основной и сопутствующей патологии с помощью спиреоартериокардиографии и лазерной корреляционной спектроскопии показана возможность определения функциональной напряженности в различных саногенетических системах и состоянии гуморального и тканевого гомеостаза, что особенно важно для определения индивидуальных особенностей развития патологии.

**Ключевые слова:** интегративный подход, саногенез, спиреоартериокардиография, лазерная корреляционная спектроскопия.

**UDC 616-07:612.1/2.015.3:615.838**

**A. V. Panenko**

### **THE INTEGRATIVE APPROACH TO ESTIMATION SANOGENESIS**

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

In work preconditions are considered and there is submitted opportunity of the integrative approach to an estimation sanogenesis as one of the conditions development and formation of various pathological conditions. On an example of research of a contingent of clinical sanatorium in independence of the basic and accompanying pathology with the help of spiroarteriocardiorhythmography and laser correlation spectroscopy the opportunity of definition of functional intensity in various sanogenetic systems and a condition gumoral and tissues homeostasis, that is especially important for definition of specific features of pathology development.

**Key words:** the integrative approach, sanogenesis, spiroarteriocardiorhythmography, laser correlation spectroscopy.

Актуальність комплексного дослідження функціонального стану організму завжди стикається з проблемою інтегральної оцінки показників, отриманих різними методами дослідження. Адже їх порівняльний аналіз за цих умов має досить великий ступінь похибки, що

не дозволяє адекватно оцінити функціональний стан та внутрішньо- і міжсистемні взаємозв'язки досліджуваних систем [1; 3; 4; 10].

Особливо актуально ця проблема постає при визначенні сано- і патогенетичних механізмів формування патології, що, як правило, має вирішаль-

не значення для вибору адекватних методів корекції функціональних і лікування патологічних відхилень в організмі. Сучасна концепція дослідження розвитку патології в організмі спирається на ідеологію формування патологічного стану [8]. Такий підхід з позицій розуміння механізмів формування окремих патологічних станів дозволяє пояснити певні зміни в організмі, що виникають після згасання гострих проявів захворювання, але на етапі ятрогенного впливу передбачає лише певний рівень корекції цих змін, які в цілому через реалізацію механізмів адаптації сприяють формуванню нових функціональних систем [5; 8]. Саме ці нові функціональні системи і визначають подальші механізми взаємодії організму з навколишнім середовищем. Звичайно, розуміння механізмів патогенезу, з огляду на дану концепцію, дозволяє на певному рівні пояснити ті функціональні або органічні відхилення, які залишаються в організмі після завершення основного патологічного процесу [8].

Досить актуальним за такого підходу є дослідження саногенетичних механізмів взаємодії різних систем організму, яке дозволяє, визначивши конституційні, вікові, статеві особливості саногенезу, у подальшому розробити критерії міжсистемної взаємодії в умовах формування різної патології [7].

Саме тому нашу увагу привернули прилади спіроартеріокардіоритмограф (САКР) і лазерний кореляційний спектрометр (ЛКС), розроблені колегами із Санкт-Петербурга. Ці прилади входять до автоматизованого комплексу саногенетичного моніторингу, що з успіхом використовувався у дослідженні механізмів формування функціональних міжсистемних взаємовідношень у дітей та підлітків різних вікових груп [2; 7; 9].

### Матеріали та методи дослідження

Спіроартеріокардіоритмограф в одночасному режимі ресстрації R-R-інтервалів, артеріального тиску на кожному серцевому скороченні, об'ємних і часових характеристик дихання дозволяє визначати спектральні характеристики зазначених функцій [9; 11]. Звичайно, кожна з цих характеристик має певний фізіологічний або клінічний зміст. Однак, не вдаючись до їх фізіологічної інтерпретації, на системному рівні зроблено спробу провести інтегральну оцінку функціонування організму. З цієї метою нами були виділені системи, рівень функціонування яких можемо визначити. До них зарахували такі системи: стан конституції (за оцінкою зросту, маси, об'єму грудної клітки, площі тіла), забезпечення скорочувальної функції міокарда (за оцінкою показників PQRST), вегетативного забезпечення серцевої діяльності (за оцінкою показників варіабельності серцевого ритму), підтримання периферичного кровообігу (за показниками САТ, ДАТ,

ПТ, СрТ) вегетативного та барорефлекторного забезпечення периферичного кровообігу (за показниками варіабельності систолічного та діастолічного тиску), вегетативного забезпечення дихання (за показниками варіабельності дихання) та гемодинаміки (за показниками ХОК, УО, КСО, КДО, ЗПОС, СІ) [7; 9].

Методом експресного дослідження макромолекулярного складу біологічних рідин є ЛКС, який на підставі дослідження дозволяє зробити висновок про спрямованість і вираженість зрушень у гуморальному та тканинному гомеостазах залежно від досліджуваної рідини — плазми крові, сечі, змивів з ротової порожнини тощо [2; 6].

Для визначення внутрішньо- і міжсистемних зв'язків нами застосована процедура множинної регресії, яка дозволяє отримати часткові кореляції. У загальному вигляді множинна регресія оцінює параметри такого рівняння:

$$y = b_n + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n, \quad (1)$$

де регресійні коефіцієнти  $b$  є незалежними внесками кожної змінної ( $x$ ) у прогнозування змінної ( $y$ ) або часткові кореляції.

Нагадаємо, що у фізіологічних дослідженнях більшість вимірних параметрів відрізняються як за напрямком фізіологічного зрушення (у бік гіпо- або гіперфункціональних показників), так і за величиною (потрапляння в той чи інший центильний інтервал). Тому для визначення абсолютного значення того чи іншого фізіологічного зрушення принципово важливо ввести поправку на апріорно встановлену залежність параметрів (якщо вона відома) або на величину часткової кореляції цих параметрів, яку дістали з рівняння множинної регресії [4].

Наприклад, для визначення індивідуального стану системи вегетативної регуляції дихання нами застосовано таке рівняння множинної регресії:

$$D = |SPTP_{b^*} - SPTP_b| + |SPVLF_{b^*} - SPVLF_b| + |SPLF_{b^*} - SPLF_b| + |SPHF_{b^*} - SPHF_b| + |SPLF/SPHF_{b^*} - SPLF/SPHF_b|, \quad (2)$$

де параметри з індексом  $b^*$  відповідають показникам, вимірним у даного індивідуума, а параметри з індексом  $b$  — середньопопуляційним значенням цього показника [4; 7].

### Результати дослідження та їх обговорення

На санаторно-курортному етапі реабілітації нами обстежено 825 пацієнтів різного віку та статі, які прибули до санаторію ім. В. П. Чкалова і мали різну патологічну обтяженість та функціональний стан організму.

На попередньому етапі аналізу на підставі раніше накопиченого матеріалу з урахуванням віку та статі нами проведено ранжирування от-

риманих даних, яке дало можливість встановити ступінь відхилення кожного показника від апріорно нормологічних (становлять зазвичай 50 % популяційних). Звичайно, показники з відхиленням знаходяться за межами цього коридору і становлять 40 % популяційних для першого ступеня відхилення і 10 % — для другого. Апріорно кожний ступінь нами оцінювався для нормологічних показників у 1 бал, для показників першого ступеня відхилення — у 2 бали, для показників другого ступеня відхилення — у 3 бали. Такий підхід дозволив нам на першому етапі аналізу, враховуючи ступінь відхилення, оцінити кожну систему за сумою оцінок показників, що входять до цієї системи з урахуванням статевих-вікових особливостей контингенту [7].

Наприклад, оцінка скорочувальної функції міокарда складалася з суми оцінок показників HRV, P, PQ, QR, QRS, QTc, ST. Сума балів за даною системою могла коливатися в діапазоні від 7 до 21. Для загальної оцінки функціонального стану даної системи ранжирували суми оцінок в такий спосіб: сума оцінок 7–10 балів — збалансований, 11–14 балів — достатнє напруження, >14 балів — виражене напруження. За умови оцінки одного з показників у 3 бали загальна оцінка функціонального стану системи трактувалася як виражено напружена. На цьому етапі слід зауважити, що подальший поглиблений аналіз з урахуванням спрямованості зрушень проводився тільки для тих показників, рівень яких трактувався як виражено напружений.

Така оцінка функціонального стану проводилася за всіма виділеними системами з корекцією на кількість визначальних показників. Їх кількість для оцінки стану конституції становила 4, системи вегетативного забезпечення серцевого ритму — 5, підтримання периферичного кровообігу — 4, вегетативного та барорефлекторного забезпечення периферичного кровообігу — 12, вегетативного забезпечення дихання — 5, гемодинаміки — 7. Таким чином, на цьому етапі дослідження нами було проведено ранжирування функціонального стану всіх досліджених систем та присвоєно оцінки кожному ранжиру: збалансований (оцінювався в 1 бал), достатньо напружений (оцінювався у 2 бали) та виражено напружений (оцінювався у 3 бали). У подальшому нами проводився аналіз групи за загальним індивідуальним функціональним станом.

Звернемо увагу на те (рис. 1), що за загальним функціональним станом організму дана популяція є помітно неблагополучною, особливо за рахунок превалювання напружених станів (майже в 3,5 разу).

Перш ніж проаналізувати результати, подані на рис. 2 (а–ж), нагадаємо, що досліджуваний контингент становили пацієнти, які за основним діагнозом належали до різних нозологічних груп, до того ж у кожній групі відзначалися

численні поєднання супровідних патологій.

Однак на даному етапі обговорення необхідно мати на увазі нозологічний поліморфізм функціональних достатностей кожної із систем. Такий нозологічно зчеплений поліморфізм на рівні узагальненого контингенту, природно, помітно згладжує загальні характеристики функціональних співвідношень. І все-таки, навіть зважаючи на цю умову, за жодною з вивчених функцій ми не виявили помітної відповідності апріорній нормологічно зваженій популяції. Правда, головний ускладнюючий ефект виражався в перерозподілі збалансованих станів за рахунок функціонально достатніх. Але найважливішою обставиною є те, що це зрушення реєструвалося в усіх системах без винятку, хоча щодо систем регуляції периферичного кровообігу (рис. 2, г, д) і скорочувальної функції серцевого м'яза (рис. 2, б) зрушення є більш істотними, ніж у інших.

Сукупність отриманих результатів дозволяє припустити, що аналізована популяція належить до помітно функціонально обтяженої.

Повертаючись до проблеми значення поєднаних функціональних напружень у різних системах, на нашу думку, важливо докладніше обговорити можливу роль різних поєднаних варіантів у нозологічно зчеплених прогнозах обтяженості.

Серед обстеженого контингенту було виявлено всього 33 випадки поєднаних 3-рівневих напружень. Зрозуміло, що всі ці напруження увійшли до групи з напруженим функціональним станом (34 % від усіх ідентифікацій). На рис. 3 подано структуру цієї групи залежно від варіантів сполученості напружених станів: варіант 1 (1) — у більшості систем достатній рівень регуляції, у жодній із систем не відзначається напруженого рівня; варіант 2 (2) — напружений рівень регуляції реєструється за однією із систем; варіант 3 (3) — напружений рівень регуляції

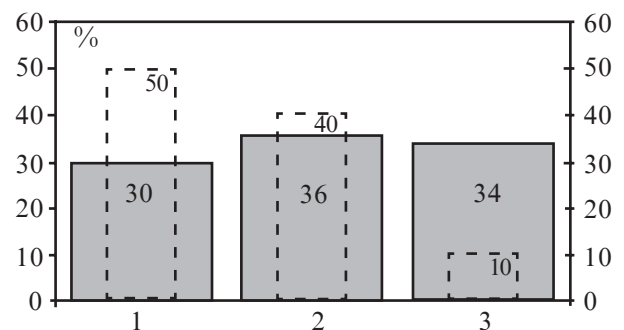


Рис. 1. Функціональний стан організму в осіб досліджуваної групи порівняно з апріорно визначеним: 1 — збалансований рівень; 2 — достатньо напружений рівень; 3 — виражено напружений рівень. Пунктиром позначено апріорно нормологічний розподіл (50:40:10 %)



реєструється за двома системами; варіант 4 (4) — напружений рівень регуляції відзначається за трьома та більше системами.

За даними дослідження конституції та САКР, інтегрально напружений функціональний стан у 3/4 пацієнтів пов'язаний із визначенням вираженого напруження в окремих системах. У переважній кількості спостережень напруження відзначаються на рівні конституції і тільки в 15 % спостережень відзначаються виражені напруження по 2 і більше системах. Отже, отримані результати свідчать про певну напруженість функціонального забезпечення окремих систем у дослідженій популяції.

Наступним етапом дослідження був аналіз результатів ЛКС-дослідження. У таблиці подано по-

рівняльні результати ЛКС-дослідження плазми крові та сечі у обстеженого контингенту.

Як видно з таблиці, у даної популяції в організменному метаболізмі відзначаються досить суттєві відмінності від нормологічних характеристик.

По-перше, слід відзначити низький внесок осіб без відхилень у гуморальному (13 %) та тканинному (7 %) гомеостазах і достатньо високий (21 %) рівень неідентифікованих станів у тканинному метаболізмі.

По-друге, якщо у гуморальному гомеостазі спрямованість зрушень достатньо визначена (значний внесок алергоподібних — 25 %, аутоімунних — 22 %, інтоксикаційноподібних — 21 %), то у тканинному гомеостазі таких внесків окре-

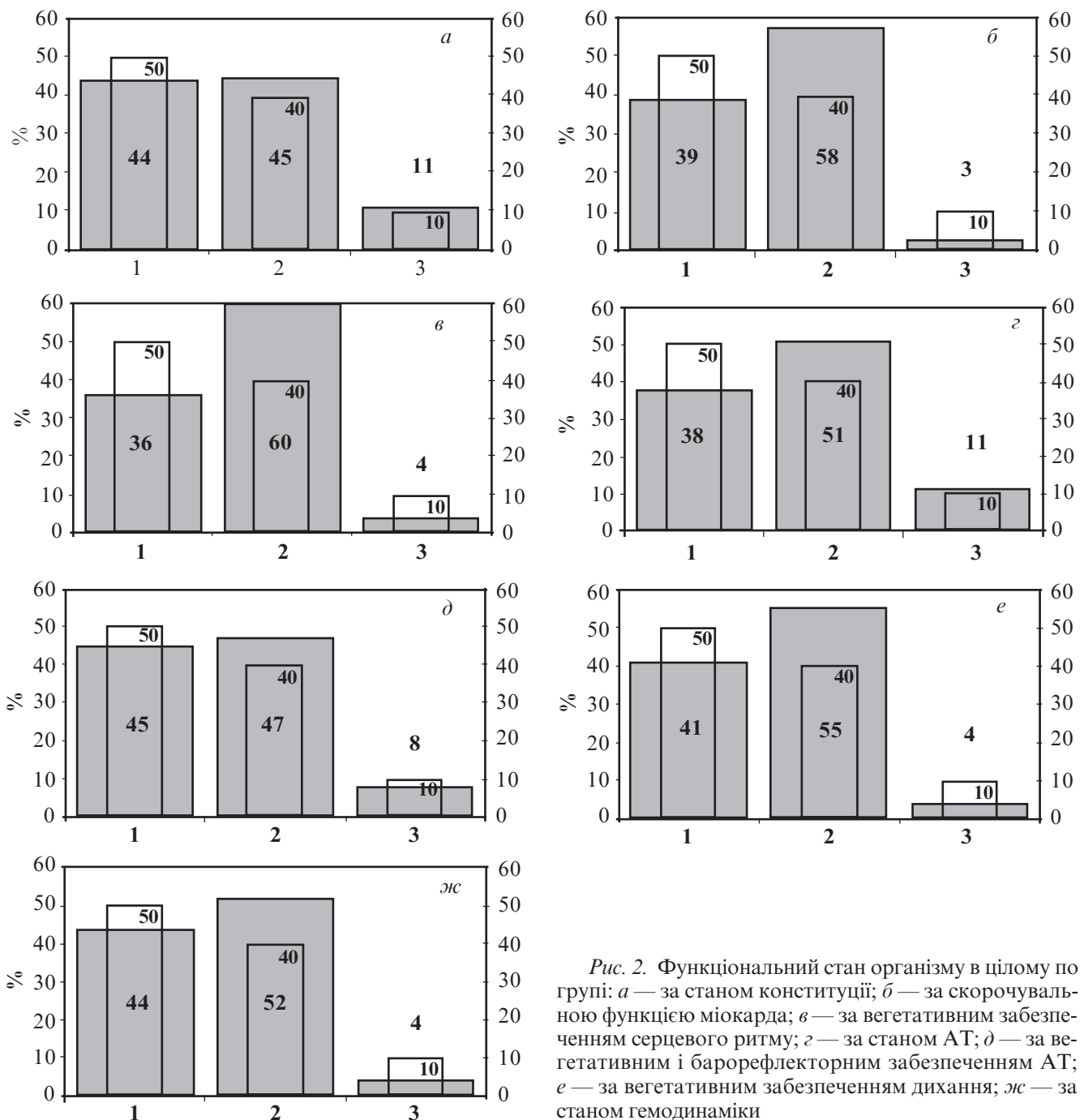


Рис. 2. Функціональний стан організму в цілому по групі: а — за станом конституції; б — за скорочувальною функцією міокарда; в — за вегетативним забезпеченням серцевого ритму; г — за станом АТ; д — за вегетативним і барорефлекторним забезпеченням АТ; е — за вегетативним забезпеченням дихання; ж — за станом гемодинаміки

Порівняльні результати аналізу вираженості та рівня метаболічних зрушень у гуморальному та тканинному гомеостазах у досліджуваній популяції, %

Симптомокомплекс	Гуморальний гомеостаз				Тканинний гомеостаз			
	Початкові	Помірні	Виражені	Разом	Початкові	Помірні	Виражені	Разом
0 — нормологічні	13	—	—	13	7	—	—	7
1 — алергоподібні	—	8	17	25	4	7	4	15
2 — інтоксикаційноподібні	—	10	11	21	4	1	1	6
3 — катаболітичні	—	3	—	3	3	4	6	13
4 — автоімунні	9	5	8	22	—	1	10	11
5 — дистрофічні	—	1	—	1	2	5	3	10
6 — 1+2	—	7	—	7	6	1	4	11
7 — 4+2	—	9	—	9	6	—	1	7
8 — 1+5/неідент. (для сечі)	—	—	—	0	21	—	—	21
Усього				101				101

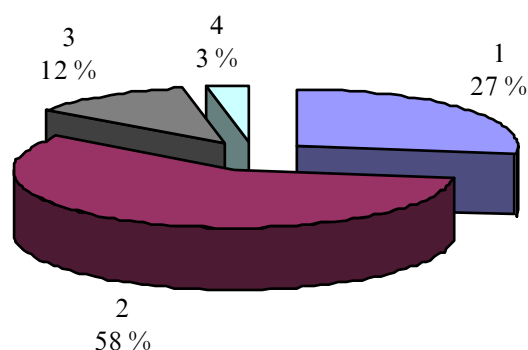


Рис. 3. Розподіл варіантів поєднання напружених станів у групі із загальним функціональним напруженням

мих спрямованостей не визначено (за всіма напрямками реєструються внески, які коливаються в межах 6–15%), що може свідчити про достатній рівень варіативності змін тканинного гомеостазу порівняно з гуморальним (особливо, зваживши внесок початкових зрушень).

По-третє, привертають до себе увагу певні відмінності розподілу у даній популяції. А саме: значне переважання (у 3,5 разу) внесків у гуморальному гомеостазі інтоксикаційноподібних зрушень та значне переважання внесків дистрофічноподібних (у 10 разів) і катаболітичних (у 4 рази) зрушень у тканинному гомеостазі.

Аналіз отриманих результатів дослідження дозволяє диференціювати стан окремих осіб на рівні взаємодії гуморального та тканинного (у даному випадку ниркового) гомеостазу.

Найбільший інтерес викликає можливість поєднаного аналізу результатів дослідження САКР та ЛКС, який проводитиметься у подальшому.

Таким чином, реалізований нами підхід до інтегративної оцінки саногенезу з урахуванням рівнів функціональної напруженості в окремих саногенетичних системах і спрямованості й вираженості зрушень у гуморальному та тканинному гомеостазах дозволяє диференціювати внесок

окремих систем у підтримання загального функціонального стану організму. Саме дослідження рівнів функціональної напруженості окремих систем при певних патологічних процесах може значно прояснити їх перебіг з позицій достатності функціонального забезпечення організму.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. — М.: Медицина, 1997. — 235 с.
2. Бажора Ю. И., Носкин Л. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. — Одесса: Друк, 2002. — 400 с.
3. Безматерных Л. Э., Куликов В. П. Диагностическая эффективность методов количественной оценки индивидуального здоровья // Физиол. человека. — 1998. — Т. 24, № 3. — С. 79-85.
4. Генкин А. А., Эмануэль В. Л. Метод бинарных отношений: новые диагностические и исследовательские возможности анализа клинико-лабораторных данных // Клини. лаб. диагностика. — 1995. — № 5. — С. 41-45.
5. Автоматизированные системы в комплексной оценке здоровья и адаптивных возможностей человека / Э. М. Казин, А. Д. Рифтин, А. И. Федоров, В. А. Панферов, Ю. П. Шорин / Физиол. человека. — 1990. — Т. 16, № 3. — С. 94-100.
6. Классификация результатов исследования плазмы крови с помощью лазерной корреляционной спектроскопии на основе семиотики предклинических и клинических состояний / К. С. Терновой, Г. Н. Крыжановский, Ю. И. Мухоморов, Л. А. Носкин и др. // Укр. биохим. журн. — 1998. — № 2. — С. 53-65.
7. Комаров Г. Д., Кучма В. Г., Носкин Л. А. Полисистемный саногенетический мониторинг. — М., МИПКРО, 2001. — 342 с.
8. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
9. Паненко А. В., Романчук О. П. Передумови застосування поєднаного дослідження варіабельності серцевого ритму, артеріального тиску та дихання на санаторно-курортному етапі реабілітації // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2003. — № 3. — С. 39-42.
10. Интегральные технологии оценки саногенеза / В. Л. Эмануэль, А. А. Генкин, Л. А. Носкин, Ю. В. Эмануэль // Лаб. медицина. — 2000. — № 3. — С. 3-9.
11. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the ohasama study / M. Kikuya, A. Hozawa, T. Ohokubo, I. Tsuji et al. // Hypertension. — 2000. — Nov; Vol. 36(5). — P. 901-6.

УДК 612.014.4.06:577.31

В. П. Пішак, чл.-кор. АПН України, д-р мед. наук, проф.,  
Т. М. Бойчук, д-р мед. наук, проф., Р. Є. Булик

## ЗНАЧЕННЯ ХРОНОРИТМІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ ОРГАНІЗМУ

*Буковинська державна медична академія, Чернівці, Україна*

УДК 612.014.4.06:577.31

В. П. Пишак, Т. М. Бойчук, Р. Е. Булик  
ЗНАЧЕНИЕ ХРОНОРИТМОВ В РЕГУЛЯЦИИ  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

*Буковинская государственная медицинская академия, Черновцы, Украина*

В статье проводится анализ литературы и представлены собственные результаты относительно роли хроноритмов в обеспечении динамической деятельности различных функциональных систем. Приводятся данные о роли эндокринного посредника хроноритмов — эпифиза — в регуляции физиологических функций организма.

**Ключевые слова:** гомеостаз, хроноритмы, шишкоподобное тело, мелатонин, почки.

UDC 612.014.4.06:577.31

V. P. Pishak, T. M. Boichuk, R. Ye. Bulyk  
IMPORTANCE OF CHRONORHYTHMS IN THE REGULATION  
OF THE PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF THE ORGANISM

*The Bukovinska State Medical Academy, Chernovtsi, Ukraine*

The paper deals with a bibliographical analysis and the author's own results pertaining to the role of chronorhythms in ensuring the dynamic activity of various functional systems. Findings, concerning the role of the endocrine mediator of chronorhythms — the epiphysis — in the regulation of the physiological functions of the organism, are presented.

**Key words:** homeostasis, chronorhythms, pineal body, melatonin, kidneys.

Фундаментальною основою всіх живих систем є біологічна ритмічність. Циклічні події у живих об'єктах розглядаються як процеси адаптації, що складають теоретичну основу біоритмологічного підходу до оцінки різних станів організму. Актуальність вивчення проблем біоритмології зумовлює зацікавленість науковців і практичних лікарів впродовж останніх десятиліть [15; 24; 39; 44].

Біоритми розглядають як еволюційно закріплені гомеокінетичні реакції, зареєстровані на усіх структурних рівнях живої матерії [12; 43; 45]. Вони є однією із загальних властивостей біосистеми і виражають її існування у часі. На думку В. Н. Шабаліна, фундаментальною основою біоритмів будь-якого рівня є міжмолекулярні автохвильові взаємодії, а синхронізація ритму — це взаємна перебудова автохвильових характеристик елементів біосистеми. При цьому окремих ритм будь-якої ланки підпорядкований ритму усіх агрегованих ланок системи, забезпечуючи оптимальний ритм діяльності функціональних систем організму, що є основною характеристикою адаптованої системи [32].

Спектр біологічних ритмів дуже різноманітний. Він включає коливання з періодом від часток секунди до багатьох років. Найбільш вивчені циркадіанні (близькодобові) ритми, період

яких задається добовим обертанням Землі навколо своєї осі й триває близько 24 год. Слід зазначити, що саме стан цих ритмів для організму людини є індикатором його благополуччя, здоров'я та працездатності [25]. Проте сучасними дослідженнями встановлено, що вагому роль у регуляції фізіологічних функцій організму відіграють й інші періодичні процеси з періодом більш високої частоти — близькосекундні, близькохвилинні. У сукупності їх називають субциркадіанними, або робочими. Вони мають чітко виражене ендогенне походження. Складне переплетення різних автогенних та екзогенних ритмів визначає конкретну функціональну поведінку біосистеми [4; 9; 10; 40].

На думку Ю. А. Романова, біоритми є одночасно і живими хронометрами, і регуляторами усіх процесів у організмі. Біологічна ритмічність — одна із складових часової організації біосистеми, а вивчення ієрархічності структури цієї організації дає можливість запропонувати нові підходи в аналізі її стану в умовах патології [26].

Встановлено, що у людини циркадіанний осцилятор зосереджений у супрахіазматичних ядрах (СХЯ) гіпоталамуса [12; 21; 41]. Про участь цього утворення свідчать результати проведених експериментальних досліджень. Так, ушкодження ядер призводить до чітких

змін близькодобового ритму багатьох функціональних показників у різних видів тварин: спонтанна локомоція, вироблення деяких гормонів, екскреція електролітів [5]. З другого боку, стимуляція СХЯ позначалася на фазі та амплітуді циркадіанної рухливості, діяльності кори надниркових залоз [12]. Автори вважають, що СХЯ є первинним осцилятором, який підпорядковує вторинні осцилятори, тобто основною функцією СХЯ є синхронізація [37; 41].

Базуючись на фотоперіодизмі, інформація від СХЯ передається циркадіанним підсистемам — формуються хронобіологічні функціональні блоки з різними мозковими структурами. Провідне місце серед цих блоків посідає взаємодія СХЯ і головного ендокринного організатора близькодобового періодизму — шишкоподібного тіла (ШТ) [2; 21; 49]. Своєрідність участі ШТ у формуванні циркадіанних ритмів вдається виявити у змодельованих ситуаціях зі зміною довжини фотоперіоду або інверсією світлового режиму [38; 48]. В епіфізектомованих щурів видозмінювалась часова динаміка плавання, збільшувалася депресивність, а в комбінації з осліпленням, навпаки, реєстрували протилежний результат, посилювалася чутливість до дизритмічного ефекту стресу [1; 2]. Серією проведених експериментів відмічено гіпокампадно-епіфізарний функціональний зв'язок циклічного характеру, за якого гіпокамп забезпечує стримувальний контроль над ШТ, а мелатонін (індол ШТ) чітко послаблює обумовлену стресом активацію гіпокампа [2; 5; 34; 36].

Результати досліджень стали основою використання мелатоніну для лікування психічних розладів [16]. Втім, очевидно, гіпокамп — це не єдиний емоціогенний компонент хронобіологічного блока, який разом із СХЯ та епіфізом відповідає за емоційний статус. Так, при введенні низької дози мелатоніну (0,1 мг/кг) у щурів відзначається обмеження поведінкових порушень, зумовлених руйнуванням центрального ядра амігдали. Також слід врахувати і участь стріатума в організації ендокринної хронометрії через локомоторну й емоційну сферу [1]. Що стосується мелатоніну, то він у всіх цих хронобіологічних блоках є зв'язуючою ланкою. Було висунуто концепцію про епіфізспецифічний фенотип як послідовність експресії генів, що контролюються в часі та просторі. Обговорюються перспективи досліджень фізіологічної ролі епіфізарного мелатоніну і фізіологічного значення циклічності його експресії в ШТ [35].

Епіфіз продукує близько 80 % циркулюючого в крові мелатоніну [12; 37]. Крім епіфіза, синтез мелатоніну виявлено у шлунково-кишковому тракту, дихальних шляхах, підшлунковій залозі, надниркових залозах, щито-

подібній залозі, тимусі, мозочку, сечостатевої системі, плаценті. Крім того, синтез мелатоніну відбувається в неендокринних клітинах: тучних клітинах, еозинофільних лейкоцитах, тромбоцитах і ендотеліоцитах [33]. Таке поширення черговий раз підтверджує провідну роль мелатоніну як міжклітинного нейроендокринного регулятора і координатора багатьох складних і взаємопов'язаних біологічних процесів.

Мелатонін опосередковує свої ефекти гуморальним, нейрогуморальним, паракринним і аутокринним шляхами [12]. Дослідження біоритмологічних функцій цього гормону дозволяють розглядати його не тільки як месенджера основного ендокринного ритму, а і як коректора цього ендокринного ритму відносно ритмів навколишнього середовища. Отже, будь-які зрушення призводять до десинхронозу, що, у свою чергу, може бути причиною різних патологічних станів. Мелатонін є одним з найбільш потужних ендокринних антиоксидантів [14; 20; 35]. Він опосередковує свої ефекти як при впливі на власні рецептори, визначені на клітинних мембранах практично всіх органів і тканин людського організму, так і самотійно, у зв'язку з високою проникністю через клітинні мембрани. Більше того, встановлено родину ядерних рецепторів до мелатоніну. Дискутується питання про модулюючий вплив мелатоніну на «сирітські» ядерні рецептори ретиноїдів сімейства ROR/RZR, які, ймовірно, беруть участь у регуляції діяльності імунної та центральної нервової системи [28].

Розглянемо дані літератури щодо участі ШТ у регуляції фізіологічних функцій організму. Так, на основі еволюційного підходу встановлені взаємозв'язки ШТ і нирок у земноводних, птахів і ссавців за умов спонтанного сечовиділення і функціональних навантажень. Отримані результати розширили існуючу уяву про механізми регуляції діяльності нирок і формування патогенезу змін водно-сольового десинхронозу, дозволили намітити шляхи адекватної корекції патологічних зрушень [18; 23].

Шишкоподібне тіло бере участь у процесах адаптивної саморегуляції організму при екзогенних інтоксикаціях. Виявлено, що чутливість організму до дії йодиду цезію залежить від функціонального стану ШТ: гіпофункція органа супроводжується ареактивністю організму [3].

Доведено участь ШТ у сезонних змінах циркадіанного ритму неспецифічної адаптації у старих щурів. Проведеними дослідженнями встановлено, що функція системи неспецифічної імунологічної адаптації організму підпорядковується циркадіанному ритму, якому властиві вікові відмінності. Видалення ШТ призводить до десинхронозу — порушується характер і архітектоніка показників неспецифічної імунологічної адаптації [22].

Іншими дослідженнями показано, що ШТ є однією з центральних ланок у системі антигіпоксичного (а також антистресового) захисту організму за допомогою власних гормонів індольної (мелатонін) і пептидної природи, дія яких подібна, але неоднакова. Мелатонін подовжує тривалість життя щурів при гострій гіпобаричній гіпоксії і обмежує прояви стресорних реакцій на такі ефекти, нормалізує рівні циклічних нуклеотидів і серотоніну в структурах переднього мозку, модулюючи нейроендокринні механізми адаптації до гіпоксії. Автором доведено, що при гострій гіпоксії виникає функціональна активація пінеалоцитів за участі неадренергічних механізмів їх регуляції. Пептидні гормони у складі епіталаміну сприяють підвищенню функціональної активності ШТ при гострій кисневій недостатності [11].

Нейроендокринні та біохімічні механізми порушень стрес-лімітуючої та стрес-реалізуючої систем мозку в щурів із синдромом пренатального стресу вивчала С. С. Ткачук. При використанні доз мелатоніну, близьких до фізіологічних, за умов емоційного стресу автор спостерігала чіткий стимулювальний вплив гормону на вміст пролактину в плазмі, що дало підставу вважати цей механізм одним з ендокринних корелятивів участі мелатоніну у стрес-реакції [30].

У дослідженнях Н. К. Малиновської показано, що мелатонін володіє протиульцерогенною дією, яка пов'язана з його антиоксидантним ефектом, стимулює синтез простагландину E<sub>2</sub> слизовою оболонкою шлунка та покращує мікроциркуляцію [13]. Встановлено також, що мелатонін інгібує клітинну проліферацію, що дає перспективи застосування його у онкології [42]. Однак, поряд з цим існують повідомлення про необхідність обережності у тривалому застосуванні мелатоніну, що може спричинити збільшення частоти злоякісних новоутворень легень і лімфом [7]. Відомо про роль мелатоніну в корекції порушень імунної [22; 46] та ендокринної систем [29], метаболізму [16; 17; 29] та його вплив на загоєння ран [8].

Отже, вагома участь епіфіза у механізмах адаптації та збереження добового динамічного стереотипу очевидна. До органів, які забезпечують підтримання гомеостазу внутрішнього середовища, належать і нирки. Структура біоритмів ренальних функцій віддзеркалює етапи розвитку патологічного процесу в нирках. Чим сильніше виражений патологічний процес, тим більші спостерігаються перебудови хроноритмів.

Порушення ритмостазу електролітного обміну спостерігається при різних захворюваннях: гіпертонічній хворобі [6], цукровому діабеті [47], дисфункціях щитоподібної залози [19] і ШТ [3; 20; 21]. Особливо помітні прояви десинхронозу електролітного обміну при патології нирок.

Проведеними дослідженнями встановлено, що епіфіз у щурів контролює добовий ритм діурезу й іоновидільної функції нирок. Світлові подразники як екзогенні фактори у формуванні добового ритму діяльності нирок опосередковуються і через епіфіз. Після пінеалектомії розвивається десинхроноз діуретичної реакції та іоновидільної функції нирок, що проявляється зменшенням амплітуди коливань, зміщенням ритму сечовиділення і калійурезу з нічного на денний період [18]. Видалення ШТ характеризується вираженим калійурезом, помірною гіпокаліємією, а також компенсованим ацидозом, що супроводжується зменшенням виведення вільних іонів водню та іонів амонію. Введення епіфізектомованим тваринам екзогенного серотоніну призводить до зниження гломерулярної фільтрації, інтенсифікації реабсорбції води й об'єму реабсорбції натрію, зменшенню екскреції натрію з сечею, що свідчить про прямі ефекти калію на діяльність нирок. У щурів з видаленням епіфізом введення мелатоніну призводить до гіпернатріємії, у ранні терміни після операції підвищує екскрецію та фільтраційний заряд натрію, зменшує його реабсорбцію здебільшого у проксимальному і меншою мірою у дистальному відділах нефрону, знижує виділення калію з сечею, що свідчить про пригнічувальні ефекти мелатоніну на калійурез [18].

Функціональний стан нирок епіфізектомованих щурів у постнатальному онтогенезі досліджувала Н. В. Черновська. Виявлено, що епіфіз регулює циркадіанні й сезонні ритми функцій нирок: після епіфізектомії порушується структура ритму діурезу, екскреції натрію і калію, причому десинхроноз цих показників більш виражений у старих щурів і сильніше проявляється у весняно-літній період. Значно менше виражений десинхроноз у молодих і дорослих тварин автор поєднує з більш досконалими механізмами компенсації. Також відмічено, що вплив гормону епіфіза мелатоніну на іоновидільну функцію нирок залежить від віку: у молодих тварин він зменшує калійурез, у дорослих — натрійурез, у старих щурів знижує екскрецію обох електролітів, діурез і швидкість фільтрації води [31].

Добові ритми швидкості клубочкової фільтрації у здорових людей мають відносну амплітуду 20–42 % з мезором 0,08–0,13 л/хв, а діапазон розташування акрофаз від 4.00 до 16.00. При гломерулонефриті, ускладненому нирковою недостатністю, звужується і зміщується на більш пізні години діапазон фазово-амплітудних співвідношень, проте на пізніх стадіях ниркової недостатності відносна амплітуда, навпаки, зростає [47].

Здебільшого у здорових людей акрофаза екскреції іонів натрію припадає на період з 16.00

до 19.00 з відносною амплітудою ритму 30–78 % і мезором 0,08–0,19 ммоль/хв. При хронічному гломерулонефриті у фазі компенсації переважає циркадіанний ритм екскреції натрію, амплітуда якого спочатку зростає до 85 %, до того ж збільшується діапазон розташування акрофаз (від 2.00 до 23.00) [27]. Із прогресуванням ниркової недостатності (ХНН I ст.) звужується розмах амплітудно-фазових співвідношень і наближається до показників здорових людей (16.00), тимчасом як мезор продовжує зменшуватися. При нирковій недостатності ПА–III ст. акрофаза зміщується на ранкові години (близько 11.00), мезор ритму знижується до 0,03 ммоль/хв, зменшується амплітуда [27; 47].

Ритм екскреції калію більш стабільний порівняно з ритмом екскреції натрію [21]. У здорових людей акрофаза його екскреції припадає на денний період (з 14.00 до 20.00) з амплітудою 22–94 % і мезором ритму 0,033–0,057 ммоль/хв. Вже на початкових стадіях ХНН знижуються мезор і амплітуда ритму, акрофаза зміщується на більш пізні години, а при нирковій недостатності ПБ–III ст. припадає на період з 8.00 до 14.00. Відносна амплітуда та мезор ритму прогресивно знижуються [27].

Хроноритми кислотовидільної функції нирок також зазнають подібних змін. У нормі екскреція титрованих кислот й аміаку має широкий діапазон розташування акрофаз (від 10 до 260 °) і високу амплітуду (35–77 %) [27]. У хворих на хронічний гломерулонефрит у фазі компенсації зберігаються положення акрофаз і амплітуда, але знижується мезор ритму. При зменшенні швидкості клубочкової фільтрації до 50 %, що відповідає I ст. ХНН, діапазон амплітудно-фазових співвідношень звужується і зміщується на період з 20.00 до 23.00. У разі прогресування ниркової недостатності амплітуда та мезор ритмів знижуються [27].

У серії досліджень встановлено, що раннім і високочутливим маркером цезієвої інтоксикації є порушення хроноритму водо- та іоновидільної функції нирок. Інтенсивність змін параметрів біоритмів віддзеркалює ступінь токсичної дії речовини на нирки. Порушення світлового режиму (постійна темрява, постійне освітлення) спричинює дисфункцію ШТ і виражений десинхроноз коливань діурезу та електролітурезу, що зумовлює особливий характер змін біоритмів при цезієвій інтоксикації [3].

Важливо наголосити, що у здорових осіб існує певного роду синхронізація між окремими показниками, яка в цілому забезпечує ритмічну діяльність органів і систем, зокрема нирок. Розлад синхронізації призводить до десинхронозу як стану пошуку адаптації — успішному (фізіологічний десинхроноз) або патологічному (у разі розвитку патології).

Отже, встановлення закономірностей добової, близькодобової та сезонної періодичності діяльності нирок у здорових осіб є основою для аналогічних хронобіологічних досліджень за умов патології.

Сьогодні встановлено значущість десинхронозу діяльності нирок як прояву ранніх функціональних порушень. Хронобіологічний підхід дозволить оптимізувати процес діагностики, лікування та профілактики різних захворювань, зменшити ризик розвитку побічних явищ, запобігти формуванню толерантності до препаратів і скоротити термін досягнення бажаного клінічного ефекту при зменшенні разових, добових і курсових доз фармакологічних препаратів.

Підбиваючи підсумки, потрібно відмітити, що аспекти нейроендокринної регуляції та хронобіологічної організації фізіологічних функцій організму залишаються не до кінця розкритими, що є підставою для подальшого поглибленого і всебічного вивчення ШТ в експерименті та клінічних дослідженнях.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения // Успехи физиол. наук. — 2001. — № 1. — С. 79-95.
2. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Гиппокампально-эпифизарный функциональный блок в организации ответа на стресс // Матер. конф., Москва, 2000. — М., 2000. — С. 5.
3. Бойчук Т. М. Физиологические аспекты влияния йодида цезия на организм в зависимости от функционального статуса шишковидного тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Львов, 1994. — 23 с.
4. Бродский В. Я. Околочасовые (ультрадианные) клеточные ритмы. Начало исследований, некоторые итоги // Онтогенез. — 2000. — Т. 31, № 6. — С. 410-417.
5. Бейер Э. В., Эльбекьян К. С., Арушанян Э. Б. Сдвиги в содержании мелатонина плазмы и изменения циркадианной локомоции при разрушении дорзального гиппокампа у интактных и стрессированных крыс // Журн. высш. нерв. деятельности. — 2001. — № 5. — С. 631-635.
6. Влияние мелатонина на нейрогенную вазореактивность: условия формирования и модуляции сосудистых ответов / О. В. Караченцева, В. Н. Ярцев, Д. П. Дворецкий, И. В. Жданова // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 3. — С. 356-367.
7. Влияние мелатонина на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей / В. Н. Анисимов, Н. Ю. Заварзина, М. А. Забежинский и др. // Вопр. онкологии. — 2000. — № 3. — С. 311-319.
8. Влияние мелатонина на заживление ран и некоторые биохимические характеристики грануляционно-фиброзной ткани крыс / К. Р. Хва, Е. Г. Ольшевский, Л. Г. Маркина и др. // Вопр. мед. химии. — 2000. — № 1. — С. 52-61.
9. Галичий В. Д. Субциркадные ритмы как инструмент оценки и прогнозирования состояния организма // Авиакосм. и экол. медицина. — 2000. — Т. 36, № 6. — С. 3-12.
10. Загускин С. Л. Околочасовые ритмы клетки и их роль в стимуляции регенерации // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1999. — Т. 128, № 7. — С. 93-96.

11. *Заморський І. І.* Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2000. — 35 с.
12. *Комаров Ф. І., Рапопорт С. І.* Хронобіологія і хрономедицина / Под ред. Ф. І. Комарова, С. І. Рапопорта. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.
13. *Малиновська Н. К.* Мелатонін: вчора, сьогодні, завтра // *Клин. медицина.* — 2002. — № 6. — С. 71-73.
14. *Мецишен І. Ф., Пішак В. П., Заморський І. І.* Мелатонін: обмін та механізм дії // *Бук. мед. вісник.* — 2001. — Т. 5, № 2. — С. 3-15.
15. *Наточин Ю. В.* Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* — 2002. — Т. 88, № 2. — С. 129-143.
16. *Пиотровская В. Р.* Использование мелатонина для лечения психических нарушений // *Психол. и психиатр. пробл. клин. медицины.* — СПб., 2000. — С. 72-73.
17. *Писарук А. В., Шатило В. Б., Асанов Э. О.* Влияние мелатонина на суточные ритмы температуры тела, гемодинамики и вариабельность сердечного ритма у пожилых людей // *Пробл. старения и долголетия.* — 2003. — Т. 12, № 1. — С. 35-44.
18. *Пішак В. П.* Функціональні зв'язи епіфіза і почек у позвоночних: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1985. — 32 с.
19. *Пішак В. П., Кривич Н. В.* Биологические ритмы экскреторной функции почек у больных гипотиреозом // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины.* — 1998. — Т. 125, № 6. — С. 684-687.
20. *Пішак В. П.* Клінічна анатомія шишкоподібного тіла. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 160 с.
21. *Пішак В. П.* Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. — Чернівці: Медакадемія, 2003. — 152 с.
22. *Пішак В. П., Захарчук О. І., Пішак О. В.* Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи. — Чернівці: Прут, 1997. — 270 с.
23. *Пішак В. П.* Шишкоподібне тіло у нижчих хребетних. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 126 с.
24. *Пулик О. Р., Пулик Р. О.* Актуальні питання хрономедицини // *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія «Медицина».* — 2001. — Вип. 16. — С. 70-73.
25. *Романов Ю. А.* Хронотопобиологія как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии // *Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. І. Комарова, С. І. Рапопорта.* — М.: Триада-Х, 2000. — С. 9-25.
26. *Романов Ю. А.* От хронобиологии к хронотопобиологии // *Вест. РАМН.* — 2000. — № 8. — С. 8-11.
27. *Рябов С. І., Наточин Ю. В.* Функціональна нефрологія. — СПб.: Лань, 1997. — 304 с.
28. *Смирнов А. Н.* Ядерные рецепторы мелатонина // *Биохимия.* — 2001. — № 1. — С. 28-36.
29. *Соловьева Д. В.* Коррекция возрастных нарушений иммунной, эндокринной систем и метаболизма пептидными биорегуляторами тимуса и эпифиза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Воен.-мед. акад., 1999. — 20 с.
30. *Ткачук С. С.* Нейроендокринні та біохімічні механізми порушень стрес-лімітуючої та стрес-реалізуючої систем мозку у щурів з синдромом пренатального стресу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2000. — 35 с.
310. *Черновська Н. В.* Вікові особливості сезонних ритмів іонівидільної функції нирок у щурів зі збереженою та видаленою шишкоподібною залозою // *Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні аспекти хронобіології і хрономедицини».* Чернівці, 16–18 жовтня 2002 р. / *Бук. мед. вісник.* — Т. 6, № 3-4. — С. 200-202.
32. *Шабалин В. Н., Шатохина С. Н.* Фундаментальные основы биологических ритмов // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 8. — С. 4-7.
33. *Экстрапинальный мелатонин: место и роль в нейро-эндокринной регуляции гомеостаза / И. М. Кветной, Н. Т. Райхлин, В. В. Южаков, И. Э. Ингель // Бюл. эксперим. биол. и мед.* — № 4. — С. 364-370.
34. *Эльбекьян К. С., Бейер Э. В., Арушанян Э. Б.* Разрушение дорзального гиппокампа у крыс повышает содержание плазменного мелатонина // *Механизмы структур функц. и нейрохим. пласт. мозга: Матер. конф., Москва, 1999 г.* — М., 1999. — С. 115.
35. *Borjigin J., Li X., Snyder H.* The pineal gland and melatonin: Molecular and pharmacologic regulation // *Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol.* — 1999. — Vol. 39. — P. 53-65.
36. *Calcium-dependent effects of melatonin inhibition of glutamatergic response in rat striatum / G. Escames, M. Macias, M. Leon et al. // Neuroendocrinol.* — 2001. — Vol. 13, N 5. — P. 459-466.
37. *Cajochen C., Krauchi K., Wirz-Justice A.* Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep // *J. Neuroendocrinol.* — 2003. — Vol. 15, N 4. — P. 432-437.
38. *Campbell S. C., Murphy P. J.* Phase shifting of the human circadian clock by extra-ocular light input pathways // *Abstr. 27th Annu. Meet. Amer. Soc. Photobiol., Washington, D. C., July 10–15, 1999 / Photochem. and Photobiol.* — 1999. — P. 5-6.
39. *Guido M. E., Carpentieri A. R., Garbarino-Pico E.* Circadian phototransduction and the regulation of biological rhythms // *Neurochem. Res.* — 2002. — Vol. 27, N 11. — P. 1473-1489.
40. *Circadian Clock-Related Polymorphisms in Seasonal Affective Disorder and their Relevance to Diurnal Preference / C. Johansson, M. Willeit, C. Smedh et al. // Neuropsychopharmacol.* — 2003. — Vol. 28, N 4. — P. 734-739.
41. *The eye is necessary for a circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus / H. S. Lee, J. L. Nelms, M. Nguyen et al. // Nat. Neurosci.* — 2003. — Vol. 6, N 2. — P. 111-112.
42. *Neri B., Leonardis V., Gemelli M.* Melatonin as biological response modifier in cancer patients // *Anticancer Res.* — 1998. — N 2b. — P. 1329-1332.
43. *Menaker M.* Circadian rhythms. Circadian photoreception // *Science.* — 2003. — N 5604. — P. 213-214.
44. *Ohdo S.* Development of new chronopharmacotherapies based on biological rhythm // *Yakugaku Zasshi.* — 2002. — Vol. 122, N 12. — P. 1059-1080.
45. *Okamura H.* Molecular mechanisms of biological clock: from molecular rhythms to physiological rhythms // *No To Shinkei.* — 2003. — Vol. 55, N 1. — P. 5-11.
46. *The effect of pinealectomy on immune parameters in different age groups in rats: Results of the weekly alteration of the zinc level and the effect of melatonin administration on wound healing / E. Beskonakli, S. Palaoglu, N. Renda et al. // J. Clin. Neurosci.* — 2000. — Vol. 7, N 4. — P. 320-324.
47. *Urinary excretion of vasoactive substances in chronic renal failure / S. Cantaro, M. S. Milan, R. Marcon et al. // Clin. Nephrol.* — 2001. — Vol. 55, N 5. — P. 393-399.
48. *Usui S., Okazaki T., Honda Y.* Interruption of the rat circadian clock by short light-dark cycles // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 284, N 5. — P. R1255-R1259.
49. *Zhou X. J., Yu G. D., Yin Q. Z.* The hypothalamic suprachiasmatic nucleus and pineal gland in the circadian rhythmic organization of mammals // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* — 2001. — Vol. 32, N 2. — P. 116-120.

УДК 616.13-004.6:612-092.18

А. Е. Поляков, д-р мед. наук,

А. П. Федчук, канд. физ.-мат. наук, доц., Л. И. Ковальчук

## ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА — ПУТЬ К КОНСОЛИДАЦИИ ЛИПИДНОЙ И СОСУДИСТОЙ ТЕОРИЙ

*Одесский государственный медицинский университет,*

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

УДК 616.13-004.6:612-092.18

А. Є. Поляков, О. П. Федчук, Л. І. Ковальчук

## РІДИННОКРИСТАЛІЧНА КОНЦЕПЦІЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ — ШЛЯХ ДО КОНСОЛІДАЦІЇ ЛІПІДНОЇ ТА СУДИННОЇ ТЕОРІЙ

*Одеський державний медичний університет,*

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

Запропонована оригінальна концепція атерогенезу, заснована на уявленні про те, що рідиннокристалічні ліпіди артеріальної стінки в умовах життєдіяльності організму здатні проявляти спонтанні електричні властивості. Електрична поляризація ліпідних рідких кристалів активує проліферацію оточуючих клітинних елементів, спричинює фіброз і таким чином зумовлює морфогенез атеросклеротичної бляшки.

**Ключові слова:** атеросклероз, ліпідні рідинні кристали, електрична поляризація.

UDC 616.13-004.6:612-092.18

A. Ye. Polyakov, O. P. Fedchuk, L. I. Kovalchuk

## LIQUID-CRYSTALLINE CONCEPTION OF ATHEROSCLEROSIS — THE WAY TO CONSOLIDATION OF LIPID AND VASCULAR THEORIES

*The Odessa State Medical University,*

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

It was proposed the original conception of atherogenesis, based on the idea that the lipids of human arterial walls under the temperature of the internal habitat of organism are found in liquid-crystalline state and demonstrate ferroelectric properties. The electric polarization of liquid-crystalline lipids stimulate proliferation of surrounding cell elements, cause fibrosis, and condition of morphogenesis of atherosclerotic plaques.

**Key words:** atherosclerosis, lipid liquid-crystals, electric polarization.

В 1913 г. в Санкт-Петербурге Н. Н. Аничков и С. С. Халатов проделали опыты, в которых показали, что кормление кроликов холестерином (ХС) приводит к поражению аорты, сходному с атеросклеротическим поражением у человека.

За время, прошедшее с тех пор, инфильтрационная холестериновая теория атеросклероза трансформировалась в липопротеидную концепцию, в соответствии с которой в основе атерогенеза лежит увеличение содержания липопротеидов (ЛП) низких плотностей и (или) уменьшение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [1; 2]. Таким образом, современные представления об атеросклерозе формулируются как дисбаланс распределения ХС между кровью и тканями [1; 3].

Важнейшее значение в атерогенезе принадлежит активации перекисного окисления, так как модификация вследствие перекисидации ЛП приводит к усилению атерогенных свойств последних [4].

Другим направлением в исследовании патогенеза атеросклероза является изучение регуляции и структуры коллагеново-эластического каркаса, а также метаболических, функцио-

нальных и биологических свойств клеток артериальной стенки. В первую очередь это касается основных элементов атеросклеротической бляшки: гладкомышечных клеток средней оболочки и главной клеточной формы соединительной ткани — фибробластов, вырабатывающих и секретирующих другие компоненты последней — коллаген, проэластин, гликозаминогликаны и др. [5; 6]. В связи с этим возможное иммунологическое, токсическое, вирусное и другое повреждение стенки рассматривают как реакцию типа «репарация на повреждение», в которой участвуют тканевые факторы роста, продуцируемые макрофагами, фибробластами, эндотелием, гладкомышечными клетками и тромбоцитами [5; 7; 8].

В последние годы сосудистая теория дополнена представлением о том, что атерогенез в значительной мере обусловлен воспалительным процессом, элементы которого обнаруживаются в атеросклеротических поражениях [9]. С этим трудно согласиться, так как нельзя отождествлять воспаление и атеросклероз.

Холестериновая (липопротеидная) теория атеросклероза остается ведущей. Вместе с тем, не-



смотря на достигнутые успехи в области исследования атерогенеза, главный вопрос — причинно-следственная связь липидной инфильтрации интимы и гиперлипидемии, с одной стороны, с морфогенезом атеросклеротической бляшки — с другой, остается невыясненной. Основным механизмом утилизации обладающих атерогенными свойствами модифицированных ЛП является их опосредованный сквенджер-рецепторами захват моноцитами/макрофагами [10]. Вследствие этого последние трансформируются в наполненные эстерифицированным и неэстерифицированным ХС, а также кристаллами моногидрата ХС пенные клетки, образующие липидные пятна (ЛПт) интимы артерий человека [7]. Как известно, фиброзные бляшки (ФБ) формируются исключительно в местах локализации ЛПт [7], чему предшествует накопление внеклеточных липидов в результате некроза пенных клеток и высвобождения жировых компонентов во внеклеточное пространство [5; 7]. В настоящее время большинство исследователей отводят ключевую роль образованию пенных клеток в развитии атеросклероза, а их разрушение рассматривают как рубеж, являющийся отправной точкой в морфогенезе атеросклеротической бляшки [5; 7].

Ранее установлено, что значительная часть липидов атеросклеротических поражений при температуре внутренней среды организма 37–38,5 °С образует жидкокристаллическую фазу — мезофазу. Как известно [11; 12], сложные липидные композиции, обладающие жидкокристаллическими свойствами, при определенных условиях способны проявлять сегнето-, антисегнето- и пьезоэлектрический эффекты, а также поляризоваться при приложении внешнего электрического поля.

Выполнено комплексное исследование, направленное на выяснение роли жидкокристаллических форм липидов в атерогенезе.

При изучении оптических свойств липидных компонентов интимы артерий человека, пораженных атеросклерозом, установлено, что на стадии ЛПт при температуре внутренней среды организма 37,0–38,5 °С липиды, наполняющие пенные клетки, находятся в аморфном состоянии. В то же время даже начальные явления фибротизации интимы сопровождаются фазовым переходом внутриклеточных липидов — аморфное состояние → жидкокристаллическое состояние, и разрушением этих клеток. Известно, что некроз пенных клеток и излияние липидов во внеклеточное пространство сопровождается трансформацией ЛПт в ФБ [13]. Таким образом, образование липидами внутри пенных клеток жидкокристаллической фазы ассоциировано не только с их разрушением, но и с формированием ФБ.

Исследование вольт-фарадных характеристик в участках интимальной оболочки артерий,

пораженных атеросклерозом, продемонстрировало существование антисегнетоэлектрической и сегнетоэлектрической фаз.

В связи с аномально высокой диэлектрической поляризуемостью сегнетоэлектрики обладают способностью к проявлению пьезоэлектрического эффекта [11].

Переход антисегнетоэлектрической фазы в сегнетоэлектрическую в исследуемых образцах интимы регистрировали при температуре 37–38,5 °С и величинах напряженности электромагнитного поля, сопоставимых с величинами напряженности электромагнитного поля, возникающего в артериальном русле в период прохождения пульсовой волны [12].

Таким образом, все условия, необходимые для проявления в организме как сегнетоэлектрических, так и пьезоэлектрических свойств жидкокристаллическими липидами артериальной стенки, соблюдаются.

С целью выяснения роли жидкокристаллических липидов в морфогенезе атеросклеротической бляшки посредством качественного морфологического метода (микроскопия) и измерения уровня синтеза ДНК (использовали сцинтилляционный счетчик радиоактивности и поточный цитофлуориметр) исследовали:

1) влияние детрита атероматозных бляшек и приготовленных мезоморфной и аморфной композиций эфиров ХС на характер роста и пролиферативную активность эмбриональных фибробластов человека и клеточной культуры *cancer ovarium*;

2) влияние сегнетоэлектрических композиций (производное терфенила и пиримидин) на пролиферативную активность клеток артериальной стенки экспериментальных животных (собак).

Показано, что непосредственный контакт вышеуказанных жидкокристаллических структур с клетками повышает их пролиферативную активность, а в опытах *in vivo* способствует интенсивному развитию соединительной ткани [14; 15].

В связи с изложенным выше представляют интерес исследования, показавшие, что при эмболии кристаллов ХС из изъязвленных атеросклеротических бляшек аорты в почечные артериолы в последних и окружающей их паренхиме почек возникает усиленная клеточная пролиферация и развивается выраженный фиброз [16]. Увеличение пролиферативной активности также наблюдали при взаимодействии кристаллического ХС с культурами человеческих фибробластов и гладкомышечными клетками средней оболочки артерий человека [17]. В этой связи представляются важными наблюдения, установившие в клинической практике и эксперименте различное патобиологическое действие аморфных и кристаллических форм силикатных частиц. Попытка моделирования силикотического процесса с использованием в качестве повреждающего фактора мель-

чайших аморфных частиц коллоидальной и безводной кремниевых кислот, а также кварцевого стекла не привела к образованию характеризующей силикотической процесс фиброзной ткани. Напротив, кристаллические разновидности силиция, например, хрусталь, обладали выраженным фиброгенным действием [18].

Изложенное позволяет выдвинуть жидкокристаллическую липидную концепцию атеросклероза, суть которой заключается в том, что включения липидных жидких кристаллов, формирующихся в интима артерий и обладающих спонтанными электрическими свойствами, способны инициировать морфогенез атеросклеротической бляшки.

Необходимо отметить, что предлагаемая концепция атерогенеза носит универсальный характер. С ее помощью можно объяснить подавляющее большинство накопленных при изучении атеросклероза и не получивших достаточно четкой интерпретации фактов (рисунок).

Так, на уровне гипотезы можно рассматривать механизм, инициирующий морфогенез атеросклеротической бляшки под влиянием артериальной гипертензии как результат усиления пьезоэлектрической поляризации жидкокристаллических липидных компонентов интимы,

повышения пролиферативной активности окружающих клеточных элементов и образования фиброзной ткани.

Преимущественную локализацию атеросклеротических элементов в начальных отделах артериального русла, а также в местах изгибов и бифуркаций можно связать с тем, что именно в этих участках кровеносной системы высокая скорость кровотока и турбулентное движение крови обуславливают возникновение более сильных электромагнитных полей и, следовательно, более значительную электрическую поляризацию жидкокристаллических структур в пределах действия этих полей.

Кальциноз артериальной стенки при атеросклерозе можно рассматривать как результат компенсации ионами кальция электрического заряда поляризованных липидных включений (ионный компенсаторный слой Гельмгольца).

Активация перекисного окисления сопровождается интенсификацией атеросклеротического процесса, а повышение концентрации свободных радикалов изменяет температуру фазового перехода: аморфное состояние ↔ жидкокристаллическое состояние. Кроме того, свободнорадикальное окисление способствует насыщению жирных кислот.



Рисунок. Жидкокристаллическое состояние липидов и атеросклероз

Липидное ядро атеросклеротической бляшки способно накапливать электрический заряд [19]. Можно предположить, что спазм коронарных артерий сердца возникает в связи с воздействием электрического стимула.

Таким образом, известный постулат Н. Н. Аничкова «... без холестерина нет атеросклероза», дополненный А. Н. Климовым «... без атерогенных дислипидемий нет атеросклероза» [20] в свете полученных данных можно сформулировать следующим образом: «Без жидкокристаллических липидов нет атеросклероза».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Робинс С. Дж. Коррекция липидных нарушений. Основные принципы и практическое осуществление терапевтических вмешательств: Пер. с англ. — М.: Медицина, 2001. — 192 с.
2. Томпсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии: Пер. с англ. — London: Current Science, 1991. — 255 с.
3. Чаяло П. П. Нарушения обмена липопротеидов. — К.: Здоров'я, 1990. — 184 с.
4. Воскресенский О. Н., Туманов В. А. Ангиопротекторы. — К.: Здоров'я, 1982. — 120 с.
5. Жданов В. С., Вихерт А. И., Стернби Н. Г. Эволюция и патология атеросклероза у человека. — М.: Триада Х, 2002. — 143 с.
6. Ross R. The pathogenesis: an update // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 261, N 96. — P. 9858-9864.
7. Нагорнев В. А. Кинетика клеток сосудистой стенки и атерогенез // Архив патологии. — 1998. — № 1. — С. 39-43.
8. Circulating platelet aggregates in patients with coronary heart disease and lower limb ischemia / M. Popadic, M. Haracic, Dz. Rezakovic, L. Pirnat // Vasa. — 1995. — Vol. 24, N 1. — P. 35-37.

9. Тутов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Рос. кардиол. журн. — 1999. — № 5. — С. 48-56.

10. Strivastava R. S. Cristal structure of form II of cholesteryl palmitelaiate at 295 K. // J. Lipid Res. — 1997. — Vol. 30, N 6. — P. 893-898.

11. Дайнс М., Гласс А. Сегнетоэлектрики и родственные им материалы: Пер. с англ. — М.: Мир, 1981. — 736 с.

12. Кенциг В. Сегнетоэлектрики и антисегнетоэлектрики: Пер. с англ. — М.: Изд-во иностр. л-ры, 1960. — 234 с.

13. Development and regression of atherogenesis in pigs. Effects of n-3 fatty acids and granulocyte function / L. M. A. Sassen, J. M. J. Lamers, W. Sluiter et al. // Arterioscler. and thrombosis. — 1993. — Vol. 13, N 5. — P. 651-660.

14. Поляков А. Е. Жидкокристаллическое состояние липидов и атеросклероз (исследование на культуре клеток) // Физиол. журнал. — 1995. — № 3-4. — С. 90-96.

15. Поляков А. Е. Липиды, атеросклероз и тромбоз. Одесса: АОЗТ ИРЭНТТ, 1997. — 204 с.

16. Parent L. Cholesterol reseach project: full lipoprotein versus total cholesterol // Can. J. Med. Technol. — 1993. — Vol. 55, N 4. — P. 198.

17. Abnormalities in serum lipoprotein composition in patients with premature coronary heart disease compared to serum lipid matched controls / P. Pauciullo, P. Rubba, G. Marotta et al. // Atherosclerosis. — 1988. — Vol. 73, N 2, 3. — P. 241-246.

18. Разумов М. И., Скирко Б. К., Грубина А. Ю. Сравнительные данные о силикогенном влиянии различных препаратов кварца // Архив патологии. — 1962. — № 3. — С. 13-19.

19. Ковальчук Л. І. Характеристика сегнетоелектричних властивостей рідиннокристалічних ліпідів артеріальної стінки при атеросклерозі // Буков. мед. вісник. — 2004. — № 1. — С. 68-70.

20. Климов А. Н., Никольцева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Питер Пресс, 1995. — 304 с.

УДК 616.127-053.31:618.5-06:612.127-008.64

О. П. Волосовець, д-р мед. наук, проф.,

С. П. Кривоустов, д-р мед. наук, проф., Н. Ф. Ващенко

## УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ МІОКАРДА У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРИНАТАЛЬНУ ГІПОКСІЮ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 616.127-053.31:618.5-06:612.127-008.64

А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Н. Ф. Ващенко

## УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

В обзоре рассмотрен вопрос углубленного изучения механизмов и причин возникновения постгипоксических поражений сердечно-сосудистой системы новорожденных, раскрытия тесных взаимосвязей между системой гемодинамики и обменными процессами в миокарде.

**Ключевые слова:** новорожденные, постгипоксические поражения, миокард.

UDC 616.127-053.31:618.5-06:612.127-008.64

O. P. Volosovets, S. P. Kryvopustov, N. F. Vaschenko

## ULTRASTRUCTURAL AND METABOLIC DISORDERS OF MIOCARDIUM IN NEWBORNS, WHICH HAD PERINATAL HYPOXIA

The National Medical University named after O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

In the review there is considered the question of the profound study of mechanisms of injuries of neonates' cardio-vascular system, revealing of close interconnections between hemodynamic system and metabolic processes in myocardium.

**Key words:** neonates, posthypoxic injuries, myocardium.

Перед сучасною педіатричною кардіологією поряд з питаннями своєчасної діагностики, адекватної терапії та профілактики постгіпоксичних уражень серцево-судинної системи у новонароджених стоїть завдання поглибленого вивчення механізмів їх виникнення, розкриття тісних взаємовідношень між системою гемодинаміки та обмінними процесами у міокарді [1].

Механізм ушкодження та патогенез зазначених порушень сьогодні залишається предметом наукових дискусій. Однак не викликає сумніву той факт, що всі зміни мають під собою органічну основу. Вперше зв'язок між клінічними і морфологічними змінами серця немовляти з перинатальною гіпоксією встановлено ще J. R. Esterly, R. L. Vucchiarelli (1966), які описали некроз міокарда у дітей, що померли внаслідок гіпоксії. У подальшому з'явилася велика кількість робіт, присвячених вивченню ішемічних ушкоджень серця, проведених різними морфологічними методами [2].

Про зв'язок гіпоксичного ураження міокарда з різноманітними порушеннями серцевого ритму і провідності свідчать насамперед дані морфологічних і ультраструктурних досліджень [3]. При цьому морфологічні зміни міокарда у вигляді дистрофічно-склеротичних процесів прямо пропорційні ступеню тяжкості перенесеної гіпоксії. Виявляються ознаки апоптозу і дистрофії у провідній системі серця з визначеною залежністю порушень ритму і провідності від вираженості морфологічних змін. Морфоелектрофізіологічною основою клініки є, зокрема, реактивність вставних дисків міокардіальних клітин, що відрізняються низьким опором електричному струму. При цьому максимальне порушення кровообігу і метаболізму міокарда виражено в субендокардіальних відділах [3].

Відомо, що при активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи відбувається посилений викид катехоламінів, глюко-, мінералокортикоїдів у кровоносне русло, спричинюючи пряму токсичну дію на кардіоміоцити, спазм коронарних судин. Міокард як метаболічно активний орган посилено поглинає ці речовини з крові з подальшим розвитком міокардіодистрофії, електролітних порушень і некрозів [4]. Гістологічно та гістохімічно підтверджується картина адреналінового ушкодження міокарда — гіперемія, стаз в інтраміокардіальних судинах, діapedезні крововиливи, набряк навколо міокардіоцитів і судин [5].

Ушкодження серця виникає внаслідок підвищення внутрішньоклітинного припливу іонізованого кальцію в недостатньо розвинутий до цього часу саркоплазматичний ретикулум у функціонально незрілому серці, що призводить до перевантаження кальційзалежної АТФ-ази та ушкодження функціональної здатності мітохондрій до синтезу енергоємних фосфатів. Цей

кальційіндукований високоенергетичний фосфат виснажує скоротливий міокард і може бути причиною міокардіальних некрозів на фоні високої концентрації катехоламінів [6–9].

Відомо, що одним із механізмів пристосування організму до гіпоксії є підвищення симпатoadреналового впливу на серце в зв'язку зі стимуляцією хеморецепторів синокаротидних клубочків та інших рефлексогенних зон. Гіперфункція серця є необхідною умовою для адекватного забезпечення організму киснем, насамперед головного мозку та самого серця. Зменшення ж ступеня гіперфункції серця внаслідок того, що процеси розпаду гіперфункціонуючих мітохондрій перевищують їх синтез та енергетичний дефіцит переходить в енергетичне виснаження з необоротними змінами у серцевому м'язі небезпечно, тому що знижується мозковий та вінцевий кровообіг [10–13].

Таким чином, при гіпоксії, що зростає, компенсаторна гіперфункція для організму стає неможливою, а послаблення функції міокарда призводить до тяжких гемодинамічних порушень. Очевидно, у такій ситуації для збереження життя діяльність серця повинна забезпечувати потреби організму в кисні, але на рівні, котрий ще не спричинює необоротних змін у серцевому м'язі.

Важливо, що адекватне пристосування до патологічної ситуації нерідко досягається поєднанням гіпер- та гіпофункції шляхом одночасного взаємозв'язаного використання механізмів регуляції, що стимулюють і гальмують діяльність органа. Але у зв'язку з пригніченням діяльності вищих рівнів регуляції серцево-судинної системи та ізоляції на рівні самого серця виникають підстави для дискоординації стану кардіоваскулярної системи. При цьому створюються умови для зниження енерговитрат і прояву діяльності механізмів нижчого рівня.

Після перенесеної перинатальної гіпоксії з явищами перинатальної енцефалопатії спостерігається прогресуюче пригнічення діяльності механізмів вищих рівнів регуляції. Слід відмітити, що при цьому стимулюючі серце впливи зникають раніше, ніж гальмуючі — симпатoadреналова регуляція виключається раніше за парасимпатичну [14].

Залежно від вираженості перинатальної патології, рівня гіпоксії відбувається зміна впливів, що стимулюють функцію серця на пригнічення, тобто реакція серцево-судинної системи може здійснюватися як за інотропним (брадикардія на фоні високої сили серцевих скорочень), так і за хронотропним варіантом (тахікардія на фоні зростаючого падіння сили скорочень серця). Це зайвий раз підкреслює важливість адекватної адаптаційної реакції регуляторних систем [15–18].

Хронотропний варіант реагування, що деякий час підтримує інтегральні відповіді на регулюючі впливи, у подальшому, в міру вираженості перинатальних змін, послаблюється. Серце поступово переходить на авторитмічний режим діяльності з попередньою втратою симпатичних, а потім і парасимпатичних впливів, що пояснюється погіршенням енергозабезпечення кардіоміоцитів зі зменшенням утворення АМФ і цГМФ з АТФ під впливом, відповідно, аденілатциклази та гуанілатциклази, котрі пов'язані з адрено- та холінорецепторами. Необхідно враховувати також зміну стану рецепторів кардіоміоцитів від дії лактат-ацидозу, надлишку позаклітинного калію, активації вільнорадикальних процесів [14–19].

Вплив несприятливих факторів у перинатальному періоді розглядається як передумова до уповільненого й асинхронного дозрівання серцево-судинної системи, що сприяє порушенню морфогенезу, функції провідної системи серця, обумовлюючи дискоординацію кардіоваскулярної системи з розвитком нераціонально адаптаційних реакцій, що спричинює виснаження метаболічних процесів, тим самим погіршуючи функціонування серцево-судинної системи.

Основою виникнення гіпоксичної кардіоміопатії є порушення енергоутворення в міокардіальній клітині внаслідок як безпосередньо перинатальної гіпоксії, так і відносної коронарної недостатності, що зумовлена дискоординацією функціонування провідної системи та коронарних судин і призводить до невідповідності наявного коронарного кровотоку функціональним потребам серця [20]. При цьому розвивається кисневе голодування, що спричинює виникнення тканинної гіпоксії, зумовленої ушкодженням механізмів утилізації кисню в клітинах, адже відомо, що клітини міокарда через високе функціональне навантаження дуже чутливі до дефіциту кисню [15].

Отже, порушення енергоутворення міокардіальної клітини призводить до дискоординації та зміни енергозалежних процесів. Процес енергоутворення може бути порушений різними способами. Його основу становлять кілька компонентів, кожний з яких порушує утворення енергії: гіпоксія, припинення доступу субстратів до клітин і видалення з них продуктів обміну, ацидоз.

Основним споживачем енергії в кардіоміоцитах є скорочувальний апарат, організований у вигляді міофібрил, його потреба в енергії оцінюється приблизно 80 % загальної витрати енергії. Переважне використання АТФ для діяльності міофібрил зумовлено наявністю в них великої кількості молекул, що мають АТФ-азну активність — здатні звільняти з АТФ енергію фосфорного зв'язку [16–17].

Забезпечення процесів скорочення у міофібрилах здійснюється за рахунок енергозалежної роботи кальцієвого насоса в саркоплазматичному ретикулумі. Недостатність енергії у міофібрилах виявляється подвійним шляхом: зменшується кількість зв'язків-містків між актиновими і міозиновими нитками і залежна від них сила скорочення, а також виникають зв'язки між деякими молекулами міозину й актину, що не розмикаються, внаслідок цього подальше переміщення ниток у даному саркомі стає неможливим, бо виникає контрактура [16; 17; 21].

Це пояснюється тим, що підвищення концентрації протонів погіршує взаємодію  $Ca^{2+}$  із тропоніном і процес його депонування в саркоплазматичному ретикулумі, починають накопичуватися іони фосфату, що звільняються при розпаді молекул АТФ і КФ. Збільшення концентрації  $Ca^{2+}$  на скорочувальних білках призводить до того, що від'єднання «головок» міозину від центрів актину стає неможливим, розвивається контрактура [18; 21]. Вона триває доти, доки не буде рефосфорильована молекула АДФ. Наслідком контрактури є порушення розтягання міокарда, що погіршує наповнення серця і знижує його насосну функцію [16; 17; 21].

Важливим наслідком виснаження енергетичних ресурсів клітини з накопиченням недоокислених продуктів розпаду, лактату є розвиток ацидозу, що пригнічує АТФ-азну активність міозину, тим самим спричинюючи зменшення скорочувальної активності міокарда [15; 21; 22]. Під впливом ацидозу збільшується проникність капілярної стінки, змінюється реакція судинних сфінктерів на нервові й гуморальні впливи, порушується мікроциркуляція в окремих ділянках серцевого м'яза [23–26]. Одночасно внутрішньоклітинний ацидоз супроводжується деградацією міозину за рахунок дисоціації його легких ланцюгів і дифузії їх у кров.

При цьому слід зазначити, що максимальне зниження рН відповідає максимальному зниженню механічної функції серця. Жорсткий ацидоз (зменшення рН нижче 6,6) є ініціюючим фактором клітинної альтерації. Треба відмітити, що саме ацидоз і фосфат, накопичені внаслідок неконтрольованого розпаду АТФ до АДФ і АМФ, є основними факторами зниження чутливості міофібрил до іонів кальцію і, внаслідок цього, зменшення скоротливої функції [4]. Крім того, ацидоз спричинює порушення захоплення  $Ca^{2+}$  саркоплазматичним ретикулумом [15; 21; 22]. Внаслідок цих процесів у міокарді підвищується концентрація вільного кальцію, а наявність неорганічного фосфату сприяє його переходу до мітохондрій [19; 21].

За деякими даними, надмірна концентрація  $Ca^{2+}$  може спричинити прооксидантний ефект, що є пусковим моментом для активації протеаз і фосфоліпаз, призводить до набряку міто-

хондрій, роз'єднання окисного фосфорилювання, звільнення жирних кислот із фосфоліпідів і зростання рівня вільнорадикальних процесів [27].

Альтеруючий ефект перекисного окиснення ліпідів мембранних структур пояснюється нагромадженням їх токсичних продуктів, зміною вмісту в мембранах ліпідів, що визначають активність ензимів, а також чутливість рецепторів мембрани. Продукти ПОЛ мають виражену вазоконстрикторну і кардіотропну дію, спричинюючи порушення кровообігу в міокарді [28].

При цьому важливий той факт, що активність ферментів (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза), регулюючих процеси вільнорадикального окиснення, під дією гіпоксії та, навіть незначного, окиснення середовища, різко зменшується, а вже при зниженні удвічі призводить до неконтрольованої дії вільних радикалів [29; 30].

Переважа перекисних процесів над окисдантиними призводить до зменшення активності всіх ферментів, гальмування окисного фосфорилювання в мітохондріях серця, порушення ресинтезу компонентів мембрани та деструкції останніх із вивільненням лізосомальних протеаз, прискорення утворення вазоактивних речовин у плазмі (гістаміну і брадикініну), спричинюючи стійкий параліч прекапілярних сфінктерів, тим самим посилюючи альтеруючу дію на кардіоміоцити [15; 31; 32].

Таким чином, активація звільнення катехоламінів, підвищення активності фосфоліпаз, протеаз, індукування перекисного окиснення ліпідів мембранних структур і активація кислих лізосомальних протеаз призводить до деструкції міокардіальних клітин із розвитком таких ускладнень, як аритмія та порушення скорувальної активності міокарда [15; 33].

Мікрохімічний аналіз показав, що при зміні енергопостачання в міокарді зменшується вміст калію й визначається незмінна кількість натрію в різних ділянках міокарда [34; 35]. Це пояснюється тим, що в умовах внутрішньоклітинного ацидозу в кардіоміоциті з нагромадженням великої кількості активних продуктів (протони, продукти розпаду аденилових нуклеотидів та ін.), котрі разом із гліколітичними інтермедіаторами спричинюють збільшення осмотичного тиску клітини, відбувається пригнічення Na-, K-, АТФ-ази, що різко підвищує внутрішньоклітинну концентрацію іонів натрію і призводить до перерозподілу тканинної води з утворенням внутрішньоклітинного набряку [21; 36–45].

Перехід оборотного uszkodження кардіоміоцита в необоротне визначається саме станом сарколеми. Якщо клітинна мембрана кардіоміоцита не в змозі підтримувати гомеостаз іонів

калію, натрію, кальцію та води, розвивається загибель клітини на фоні необоротної контрактури та набряку [21].

Погіршанню енергозабезпечення сприяє збільшення виходу аденозину, який при зменшенні вмісту АТФ утворюється в підвищеній кількості і дифундує до артеріол, де виступає як природний інгібітор адренорецепторів кардіоміоцита, спричинюючи сильний судинорозширювальний ефект, зумовлює несприйнятливості до симпатичної стимуляції [2].

Метаболічні наслідки зміни енергозабезпечення кардіоміоцитів, сутність яких полягає в накопиченні іонів водню, фосфату, а також збільшенні виходу аденозину та іонів калію з клітини, спрямовані на захист клітинного метаболізму і ресурсів клітини від швидкого використання [46], тобто виникаючі порушення ініціюють комплекс адаптаційних і патологічних змін, що разом якісно змінюють стан м'яза серця.

Відомо, що основною передатною ланкою електрохімічного імпульсу є провідні кардіоміоцити. Переважна більшість їх розташована в субендокардіальній зоні в один або два прошарки. Характерною особливістю для них є анаеробний шлях окислювального фосфорилювання [19; 33; 46; 47].

Морфологічно функціональні порушення провідних кардіоміоцитів мають мозаїчний характер внаслідок відмінностей кровопостачання, анатомічних особливостей (неоднакова товщина ніжок пучка Гіса), різної активності окисно-відновних ферментів, і найбільш виражені в клітинах периферичного відділу провідної системи (клітинах субендокарда лівого шлуночка, волокнах Пуркін'є та в перехідних клітинах) [2; 48–50].

Внаслідок мозаїчності uszkodжень виникають осередки з різною біохімічною та біоелектричною активністю, що проявляється асинхронністю збудження та провідності різних клітин. Ознаки апоптозу та дистрофії у провідній системі серця виявляються з певною залежністю клінічно виявлених порушень ритму та провідності від вираженості морфологічних змін [16; 17].

Морфоелектрофізіологічною основою клініки є реактивність вставних дисків міокардіальних клітин, що відрізняються низьким опором електричному струму. Спостерігається зміна геометрії вставних дисків, їх набряк, розширення щілинного контакту. Вставні диски провідних кардіоміоцитів, що мали в нормі нексусний тип, розширюються і набувають вигляду *fascia adherans*. Це змінює біоелектричну взаємодію в серці, тому що швидкість проведення імпульсу в нексусі — 1–10 м/с, а при *fascia adherans* — лише до 1 м/с [2; 16].

Збільшення відстані (набряк) між прилеглими один до одного закінченнями кардіоміоцитів за рахунок розширення щілинного контакту у

вставному диску призводить до таких ефектів, як блокування електротонічної передачі імпульсів за рахунок зменшення переміщення іонів з uszkodженої клітини в здорову; виключається можливість передачі недоокиснених продуктів з однієї клітини в іншу.

Отже, вищеперелічені зміни мають швидше захисний характер, запобігаючи проведенню імпульсу, що спричинив аритмію. Але, з іншого боку, в ділянках збудливих структур, що розташовані дистальніше місця розриву хвилі деполяризації, створюються умови для появи екстопічних осередків автоматизму [2; 46].

Другим важливим фактором збереження життєдіяльності волокон Пуркінє є близькість їх розташування до крові порожнин шлуночків, де, як відомо, навіть при ішемії, шляхом дифузії по каналах Тебезія — В'ессена відбувається проникнення поживних речовин.

Проте ці клітки при гіпоксії зазнають деяких змін, що, у першу чергу, стосуються сарколеми, а саме спостерігається стоншення глікокаліксу. Із стоншенням глікокаліксу пов'язане зниження порога збудливості провідних кардіоміоцитів. Через одну добу з'являється ліпідна інфільтрація, що тримається до трьох тижнів. Її поява пов'язана з порушенням внутрішньоклітинного метаболізму. Цілком вірогідно, що ліпідна інфільтрація може бути проявом нагромадження лізофосфоліпідів, що є сильним аритмогенним фактором [10; 46–48].

Таким чином, стан провідних, перехідних кардіоміоцитів і порушення ритму є взаємозалежними об'єктами, що у комплексі з порушенням обміну Са (підвищення проникності для іонів Са) і Na сприяють виникненню тригерної активності.

Для розуміння біохімічних процесів, що відбуваються в кардіоміоцитах під впливом гіпоксії, важливим є твердження про те, що у дитини перших місяців життя в обмінних процесах кардіоміоцитів переважає вуглеводний компонент, що відрізняється швидкою втратою енергії. Серце плода та новонародженого внутрішньоутробно і в перші дні життя в якості головного енергетичного субстрату використовує глюкозу та лактозу, а потім переходить на метаболізм жирних кислот, що обумовлено послідовністю перебудови характеру обмінних процесів з поступовим дозріванням мітохондрій та їх ензимів [51; 52].

Біоенергетика міокарда визначається основними трьома шляхами енергоутворення. В циклі Ембден — Мейергофа за рахунок активізації глюкози аденозинфосфатом утворюється дві молекули АТФ, що мають лише допоміжне значення в енергозабезпеченні міокарда.

У циклі Кребса відбувається окиснення нагромадженого пірувату, нейтралізація оцтової кислоти, що утворюється внаслідок хімічних пере-

творень глюкози й амінокислот. З однієї молекули глюкози продукується 38 багатих на енергію молекул фосфатних сполук у вигляді АТФ. Проте цей енергетичний шлях в умовах дефіциту кисню порушений, молочна кислота не утилізується, а у разі зменшення напруження кисню в міокарді нижче 3–5 мм рт. ст. гальмується не тільки окиснення в циклі Кребса, але й пов'язане з ним фосфорилювання [2].

Третій шлях — пряме окиснення глюкози (пентозний цикл Варбурга) може давати достатню кількість енергії, тому що з однієї молекули глюкози утворюється близько 117 молекул АТФ. Водень, що виділяється в процесі енергоутворення, поетапно окиснюється в ланцюгах дихальних ферментів, вуглекислий газ видаляється шляхом дифузії у міжклітинний простір і далі у венозний сегмент капілярної системи, а АТФ з іншими макроергічними фосфатами використовуються для роботи міофібрил (скорочення актоміозину), є джерелом енергії для синтезу білків, ліпідів і комплексу біологічно активних продуктів, що забезпечують нормальне функціонування структур, а також бар'єрну роль клітинних мембран і стабільний транспорт іонів [15; 46]. Слід відмітити, що АТФ приділяється важлива роль в енергозабезпеченні фізіологічної тривалості потенціалу дії мембрани міокардіальної клітини, що за умов погіршення енергопостачання сприяє розвитку фібриляції шлуночків [29].

Внаслідок нагальної необхідності адекватного енергозабезпечення в міокарді поряд з молекулами АТФ, що є субстратом для різних АТФ-аз, виявлено високий вміст креатинфосфату (Кф) — іншої фосфорної сполуки з макроергічним фосфорним зв'язком, концентрація якої приблизно на 30 % вище.

Слід відмітити, що коефіцієнт дифузії в міоплазмі Кф і креатину приблизно удвічі вищий, ніж АТФ, і приблизно на три порядки вищий, ніж для АДФ. Крім того, АТФ і АДФ на шляху дифузії можуть легко зв'язуватися з різними білками — міозином та іншими АТФ-азами, тимчасом як Кф і креатин є субстратом тільки одного ферменту — КФК [16; 17]. Саме ці фактори забезпечують швидку доставку макроергічних сполук до енерговиснажених ділянок.

Проведені дослідження показали, що зменшення креатинфосфатного шляху транспорту енергії супроводжується більш глибокою депресією насосної функції серця, ніж інгібування аденілатного шляху. Таким чином, було доведено, що ступінь зниження потоку через КФК відповідає зниженню максимальної активності серця [16; 17].

Обмеження зростання АДФ при функціональних навантаженнях оберігає запас АТФ від розпаду з утворенням АМФ і аденозину, що

спостерігається при гіпоксії. Одночасно відбувається закономірне нагромадження АДФ у міофібрилах, підвищується їх ригідність, що утруднює наповнення серця, спричинюючи зменшення насосної функції.

Порушення кровообігу і виникаюча гіпоксія різко зменшують аеробний гліколіз. Обмінні процеси набувають характеру анаеробного гліколізу: за цих умов з однієї молекули глюкози продукується лише дві молекули АТФ, тобто в 19 разів менше, ніж при нормальній оксигенації. Функціональна активність різко пригнічується. Гіпоксія блокує включення піровиноградної кислоти до циклу Кребса; нагромаджуючись, вона не окиснюється, а перетворюється в молочну кислоту. Збільшення концентрації останньої спричинює ацидоз у клітинних структурах, міжклітинному просторі та капілярах у зоні з недостатнім рівнем оксигенації.

Таким чином, можна зробити висновок, що внаслідок перинатального ушкодження серця недостатність кисню призводить до зниження вмісту макроергічних фосфатів й активації анаеробного гліколізу, але компенсаторний гліколіз не покриває дефіциту енергії в умовах зростання рівня лактату і нездатний забезпечити енергетичні потреби скоротливого міокарда.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Шаповалова С. А. Особенности свободнорадикальных и биоэнергетических процессов у пациентов с гипертензивной болезнью.
2. Задрипяный И. В. Морфология сердца, очаговой ишемии и инфаркта миокарда с применением кардиопротекторов (экспериментально-морфологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1990. — 42 с.
3. Котлукова Н. П. Кардиоваскулярная патология у новорожденных и грудных детей. Internet.
4. Белоконь Н. А., Кубергер М. Б. // Болезни сердца и сосудов у детей. — С. 354-356.
5. Прахов А. В. Транзиторная ишемия миокарда новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. — 1986. — № 1. — С. 97-100.
6. Сверчкова В. С. Гипоксия-гиперкапния и функциональные возможности организма. — Алма-Ата: Наука, 1985. — 175 с.
7. Neonatal adaptation: greater sympathoadrenal response in preterm than full-term fetal sheep at birth / J. F. Padbury, D. H. Polk, J. P. Newnham, R. W. Lam // Am. J. Physiol. — 1985. — Vol. 248. — P. 443-449.
8. Left Ventricular Oxygen and Substrate Uptake in Chronically Hypoxic Lambs / M. Dalinghaus, J. W. C. Gratama, J. H. Koers et al. // Pediatr. Res. — 1993. — Vol. 34. — P. 471-477.
9. Intracellular overloading with calcium as a decisive causative factor in the pathogenesis of noncoronary myocardial necroses / A. Fleckenstein, J. Janke, H. Doring, D. Leder // Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung. — 1971. — Vol. 37. — P. 345-353.
10. Влияние острой гипоксии на коронарную и системную гемодинамику / В. С. Бедненко, В. Н. Поляков, М. В. Дворников и др. // Косм. биология и авиакосм. медицина. — 1985. — № 3. — С. 64-68.
11. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 268 с.
12. Нагнибеда Н. Н. Роль катехоламинов в компенсации гипоксических состояний и предупреждении вторичной тканевой гипоксии / Под ред. А. З. Колчинской // Вторичная тканевая гипоксия — К.: Здоров'я, 1983. — С. 119-139.
13. Физиология и патофизиология сердца: В 2-х т. / Под ред. Н. Сперелакиса: Пер. с англ. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1990. — Т. 1. — 624 с.
14. Хитров Н. К., Пауков В. С. Адаптация сердца к гипоксии. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
15. Галенко-Ярошевский П. А., Гацура В. В. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда. — М.: Медицина, 2000. — 374 с.
16. Механизмы приспособления сократительной функции и энергетического метаболизма сердца к условиям хронического дефицита фосфокреатина / В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова и др. // Физиол. журнал. — 1988. — 34 (1). — С. 3-11.
17. Функциональное значение двух путей транспорта энергии в кардиомиоцитах / В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова и др. // Кардиология. — 1992. — № 32 (4). — С. 71-74.
18. Меерсон Ф. З., Пищенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
19. Ленинджер А. АТФ-цикл и биоэнергетика клетки / Основы биохимии. — М.: Мир, 1985. — Т. 2. — С. 403-545.
20. Прахов А. В. Корекция транзиторной постгипоксической ишемии миокарда новорожденных // Педиатрия. — 1998. — № 5. — С. 38-42.
21. Физиология и патофизиология сердца: В 2-х т. / Под ред. Н. Сперелакиса: Пер. с англ. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1990. — Т. 2. — 624 с.
22. Ломако Л. Т. Особенности системы кровообращения у здоровых новорожденных и перенесших гипоксию: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Минский мед. ин-т. — Минск, 1981. — 34 с.
23. Баращнев Ю. И., Буркова А. С., Бессонова Ю. В. Роль антенатальной кардиотомографии в прогнозировании церебральных повреждений у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Акушерство и гинекология — 1999. — № 2. — С. 15-20.
24. Кривопустов С. П. Стан серцево-судинної системи у дітей, які перенесли анте- та інтранатальну гіпоксію, і його патогенетична корекція: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1998. — 32 с.
25. Асфиксия новорожденных / Н. П. Шабалов, В. К. Ярославский, Д. А. Ходаков, В. А. Любименко. — М.: Медицина, 1990 — 192 с.
26. Справочник неонатолога / Под ред. В. А. Таболина, Н. Г. Шабалова. — Л.: Медицина, 1984. — С. 94.
27. Антиоксиданты, перекисное окисление липидов и рецепторзависимое увеличение концентрации Ca<sup>2+</sup> в тромбоцитах человека / Е. В. Негреску, А. Б. Лебедев, Г. Н. Балденков и др. // Вопр. мед. химии. — 1992. — Т. 38, № 1. — С. 36-39.
28. Clinical Applications of Doppler Ultrasound / Ed. K. J. W. Taylor, P. N. Burns, N. T. Peter. — N. Y.: Raven Press, 1988. — 371 p.
29. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника / Под ред. В. С. Новикова, В. Ю. Шевченко — СПб: ЭЛБИ, 2000. — 384 с.



30. *Проблемы* диагностики инфаркта миокарда у новорожденных после острой интранатальной асфиксии тяжелой степени с развитием органического поражения ЦНС / Д. П. Моисеев, В. Н. Подкопаев, К. В. Ватолин, М. И. Пыков, А. А. Тарасова // *Анест. и реаниматол.* — 1998. — № 1. — С. 64-67.
31. *Голикова Т. М., Таточенко З. А., Сйгенсон О. Б.* Функциональная оценка метаболических нарушений в миокарде при гипоксии у новорожденных / *Проблемы мембранной патологии в педиатрии.* — М., 1984. — С. 25-37.
32. *Афонина Г. Б., Куюн Л. А.* Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. — К., 2000. — 287 с.
33. *Fisher D. J.* Comparative effects of metabolic acidemia and hypoxemia on cardiac output and regional blood flows in unanesthetized newborn lambs // *Pediatr. Res.* — 1986. — Vol. 20. — P. 756-760.
34. *Райвио К. О., Антонов А. Г., Сафонова Т. Я.* Биохимические параметры плода и новорожденного // *Гипоксия плода и новорожденного.* — М.: Медицина, 1984. — С. 91-116.
35. *Neonatal adaptation: greater sympathoadrenal response in preterm than full-term fetal sheep at birth / J. F. Padbury, D. H. Polk, J. P. Newnham, R. W. Lam // Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. 443-449.
36. *Костюк П. Г.* Кальций и клеточная возбудимость. — М.: Наука, 1986. — 255 с.
37. *Chronic hypoxemia in the newborn lamb: cardiovascular, hematopoietic, and growth adaptations / D. F. Teitel, D. Sidi, D. Bernstein et al. // Pediatr. Res.* — 1985. — Vol. 19. — P. 1004-1010.
38. *Johnson T. S., Young J. B., Landsberg L.* Sympathoadrenal responses to acute and chronic hypoxia in the rat // *J. Clin. Invest.* — 1983. — Vol. 71. — P. 1263-1272.
39. *Fisher D. J., Heymann M. A., Rudolph A. M.* Myocardial consumption of oxygen and carbohydrates in newborn sheep // *Pediatr. Res.* — 1981. — Vol. 15. — P. 843-846.
40. *Rooke T., Sparks H. V.* Arterial CO<sub>2</sub> myocardial consumption, and coronary blood flow in the dog // *Circulat. Res.* — 1980. — Vol. 47. — P. 217-225.
41. *Bernstein D., Teitel D. F.* Myocardial and systemic oxygenation during severe hypoxemia in ventilated lambs // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 258. — P. 1856-1864.
42. *Myers D. W., Sobel B. E., Bergmann R.* Substrate in ischemic and reperfused myocardium: quantitative consideration // *Am. J. Physiol.* — Vol. 253. — P. 107-114.
43. *Katz A. M.* *Physiology of the heart.* — 2nd ed. — N. Y.: Raven Press, 1992. — P. 74-97.
44. *Doyle M. P., Walker B. R.* Attenuation of systemic vasoactivity in chronically hypoxic rats // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 260. — P. 1114-1122.
45. *Pulmonary Vascular Physiology and Pathophysiology / Ed. E. K. Weir and J. T. Reeve.* — N. Y.: Marcel Dekker, 1989. — P. 241-290.
46. *Шаров В. Г., Ибрагимов Ш. Б.* Ультраструктура сердца. — Ташкент: Медицина УзССР, 1988. — 209 с.
47. *Характеристика* вегетативной регуляции сердечного ритма у детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде / Н. В. Тюкова, Л. И. Меньшикова, В. И. Макарова и др. // Тез. Всерос. конгр. «Детская кардиология 2002». — М., 2002. — С. 28-29.
48. *Гавриш А. С., Хаджинский В. Г., Вербицкий В. В.* Энергетическое обеспечение и кальциевый гомеостаз кардиомиоцитов на ранних этапах ишемии миокарда // *Врач. дело.* — 1994. — № 5-6. — С. 16-21.
49. *Лейтан Е. Б.* Патоморфология и ультраструктура миокарда плодов и новорожденных при асфиксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1981. — 16 с.
50. *Кривопустов С. П.* Синдром персистирующего фетального кровообращения у новорожденных // *Педиатр., акуш. та гінекол.* — 1998. — № 6. — С. 5-8.
51. *Ross J. Jr.* Myocardial Perfusion-Contraction Matching Implications for coronary Heart Disease and Hibernation // *Circulation.* — 1991. — Vol. 83. — P. 1076-1082.
52. *Ниженковская И. В.* Взаимодействие с фосфолипидным бислоем кардиотропных веществ с разнонаправленной инотропной активностью // *Фарм. вісник.* — 1998. — № 6. — С. 79-82.

УДК 81:008

Т. С. Мейзерська, д-р філол. наук, проф.

## МОВА І КУЛЬТУРА

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 81:008

Т. С. Мейзерская

## ЯЗЫК И КУЛЬТУРА

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

В статье рассматривается органическая взаимосвязь языка и культуры.

Прослежены смысло- и формообразовательные функции слова, выражающего как научные понятия, так и художественные образы.

Подчеркнуто равноценность образа и понятия в пространстве текста культуры.

**Ключевые слова:** культура, язык, слово, лингвоментальность.

UDC 81:008

T. S. Meyzerska

## LANGUAGE AND CULTURE

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

In this article the organic interrelations between language and culture are observed. The formal functions and those of the meaning of the word, which express both scientific notions and artistic images, are traced. The author underlines the equal value of the image and the notion in the space of the culture.

**Key words:** culture, language, word, linguistic perception of the world.

Легко перекопатися, що широка основа діяльності потомків, яка підготовляється предками, — не в спадкових фізіологічних розміщеннях тіла й не в матеріальних пам'ятках попереднього життя. Без слова людина залишилась би дикуном серед найвитонченіших творів мистецтва, серед машин, карт тощо. Одне тільки слово є; одне воно відноситься до всіх інших засобів прогресу (до яких не належить їх джерело, людська природа) як перший і основний.

*О. Потебня*

Кризю культури пов'язують сьогодні зі спричиненим переважно засобами масової інформації фундаментальним спрощенням до середньовжиткового мінімуму великих культурних цінностей, розчинення у царстві масової культурної індустрії великих творінь людського духу. Даніель Салленав пише про те, що книга сьогодні уже не стоїть у центрі людських інтересів: «Хіба можуть книжки знайти для себе місце у світі міст, де поступово вмирає мрія про волю, яка й привела їх на світ? Чи потрібні вони в суспільстві, де гонитва за щастям стала загальною мрією, хоч і не для всіх однаково здійсненою, в суспільстві, де править потрібно нещадний закон грошей, прибутків і споживання?» [1]. Вчені помітили, що розвиток людської цивілізації у ХХ ст., порівняно з попередніми цивілізаціями, має досить відмінну природу.

Адже у всіх великих цивілізаціях, що зникли у часі, історики констатують одночасний розквіт усього «кетягу цінностей», виплеск практичних, теоретичних, художніх знань. Натомість, за Мішелем Анрі, що схильний означувати сучасну добу як добу варварства, сьогодні ми спостерігаємо певну різновекторну спрямованість розвитку науки і людини, фундаментальних цінностей знання і життя, певне «сцієнтичне зрушення», забезпечене безпрецедентним розвитком знань, які формують «науку» і, до речі, високо несуть це знання: «Під цим розуміється знання, строге, об'єктивне, незаперечне, істинне. Проте якщо знання, що все глибше й глибше дозволяє проникнути в таємниці всесвіту, є безперечним благом, чому тоді воно супроводжується занепадом усіх інших цінностей, занепадом настільки серйозним, що

він ставить під загрозу саме наше існування? ... сьогодні перед нами відбувається таке, чого раніше ніколи не бачено: науковий вибух і руйнація людини. Ми маємо справу з новим варварством, і цього разу немає певності, що нам удасться будь-коли його подолати» [1].

Прогнози відверто песимістичні, проте за умов глобалізації, світової відкритості і світових тисків набуває особливо великого значення власне культурне самоствердження і глибоке національне самоусвідомлення. Воно підтримується тими трансформаційними процесами, які відбуваються всередині певної культури та в інтенсивних міжкультурних зв'язках, окреслюють її динаміку. А та в свою чергу означає життєспроможність культури, її здатність пристосовуватися до швидкозмінних умов існування у сучасному світі.

В основі будь-якої культурної динаміки лежить могутній механізм традицій, що забезпечує цілісність культури, її історичну тяглість, збереження та збагачення ціннісних смислів. Трансформаційні моделі культури покликані підтримувати і забезпечувати неперервність етнічного світовідчуття. Як психокогнітивна структура у власну психокультурну матрицю вписана мова. І значення мови в артикуляції власної культури є фундаментальним і органічним. Мова — це не лише засіб чи форма втілення людської духовності, вона є духовним життям людини, адже «тип і функція мови є організмом духу так само, як будова м'язових волокон, коло кровообігу, розгалуження нервів — організм тіла» [2]. Мова і культура є взаємозбалансованими, такими, що ізоморфно відтворюють одна одну. Мова з дитинства забезпечує процес «вростання» у культуру. Життєві смисли провокуються як лінгвокультурні субстрати, що експліцитно й імпліцитно несуть у собі відповідну інтерпретацію світу. Лінгвокомунікативні конструкти є одним із найважливіших каналів «входження» в культуру, вони творять живий субстрат комунікативного середовища нації [3]. Знаменита формула Жака Лакана, згідно з якою підсвідоме структурується як мова, означає і феномени лінгвокультурного простору як окремої людини, так і нації в цілому. Досліджуючи структури підсвідомого, Лакан органічно поєднує психоаналіз і мову, пов'язуючи підсвідоме зі впорядкованістю системи мовних знаків та процесу мовлення. Таким чином, він визначає підсвідомість як «текст, якого бракує» і підсвідоме як частку, без якої суб'єкт неспроможний відновити неперервність своєї усвідомленої мови. «Підсвідоме — це та частка конкретного говоріння в його трансіндивідуальній функції, якої суб'єкт не має в своєму розпорядженні, щоб забезпечити неперервність своєї усвідомленої мови» [1]. Таким чином, підсвідоме простягається до індивідуального мовного структу-

рування, семантичної еволюції, традицій і легенд власної культури.

Символічно упорядковуючись, лінгвістичні моделі дають нам ключ до підсвідомого, а невисловлене таким чином «витісняється» у вербально неартикульовані тексти культури, виражені зокрема у мистецьких втіленнях: живопису, скульптурі і т. п. Не заглиблюючись у мовні смисли, людина не здатна артикулювати тексту культури і тоді вона постає як органічно відчужена від неї. О. Потебня відзначав, що слово не є «зовнішнім додатком до готової вже в людській душі ідеї необхідності. Воно є засіб, що впливає із глибини людської природи, створювати цю ідею, оскільки тільки за допомогою його відбувається й розклад думки. Як у слові вперше людина усвідомлює свою думку, так у ньому ж насамперед вона бачить ту законність, яку потім переносить на світ. Думка, виплекана словом, починає відноситись безпосередньо до самих понять, у них знаходить шукане знання, на слово ж починає дивитися як на сторонній і довільний знак і дає змогу спеціальній науці для пошуку необхідності у всій будівлі мови й у кожному окремому її камені» [4]. «Якщо порівняти створення думки з виготовленням тканини, — пише далі О. Потебня, — то слово буде ткацьким човником, який відразу приводить утиць у низки ниток основи і заміняє повільне плетіння» [4].

Таємниці зародження мови сягають таємниць геопростору, даного людині природою життєвого ландшафту. Вони з ними тісно пов'язані і є одним із найфундаментальніших доказів неперервності історико-культурного процесу. Сама земля акумулює певні психічні енергії, що синтезуються в генетичній пам'яті рідної мови. І саме мова в першу чергу пов'язує культуру етносу в один безперервний процес. Мова є джерелом комунікації і орієнтації у просторі культури, джерелом збереження і передачі інформації. Мова є універсальним ядром культури, що творить універсальну картину світу у структурі особистості. Так, за спостереженнями етнологів, міцний культуротворчий фундамент становить ще доба кам'яного віку. Одним із найбільших надбань цього періоду вчені вважають формування протоіндоєвропейської мовної спільності. Прикметною рисою цього процесу є певна синхронність зародження мови та освоєння ландшафту, оскільки, на думку деяких сучасних дослідників, складання лексичного фонду початково відбувалося як створення своєрідної карти назв для місцевості, в якій жило те чи інше плем'я. Німецький дослідник праіндоєвропейської мови Р. Форстер виділив шість можливих коренів палеолітичної епохи, пов'язаних із ландшафтом, які первинно були топонімами: «Були не якісь взагалі, а лише певні, ті, а не інші, гори, ріки,

долини, галявини» [5]. Кам'яним віком, як відомо, датується і так зване балканське письмо як одне з найдавніших знайдених спроб писемності, що сягає, за підрахунками мовознавця В'яч. Іванова, 5300 р. до н. е. У цей же період виокремлюється і утверджується протослов'янська культура.

Мова є одним із найзначніших, найвизначальніших набутоків людської цивілізації, унікальним механізмом творення, збереження і примноження духовності. Поряд з міфом та релігією мова, за Е. Кассіроном, є «штучним посередником», «символічною сіткою» між людиною і світом. Слово впорядковує світ і покладає його межі.

Будучи універсальною формою осмислення буття, мова культури означає її інтелектуальну спроможність, спроможність творити текст культури, що забезпечує одночасно і її самоцінність, і рівноцінний діалог з іншими культурами. «Чим більшим стає діапазон освоєних людиною мов культури, тим глибше її розуміння світу. За допомогою поліфонізму мов нам відкривається поліфонізм буття, оскільки мови становлять різні способи мислення та сприйняття світобудови» [6]. У межах антропологічної лінгвістики, яка ще з 40–50-х рр. ХХ ст. досліджувала питання взаємозв'язку культури, поведінки і мовлення, виникло поняття *етнології спілкування*, що позначилося виявленням «очевидного паралелізму між нормами та взірцями мовленнєвого спілкування і психокультурними нормами мовленнєвої спільності» [3]. Це питання порушив американський соціолінгвіст Д. Гайма, який виявив глибинну залежність форм мови і мовлення від їхніх контекстів використання. Випадання мови із контексту інтелектуального використання належить до одного з найзагрозливіших факторів культурного розвитку. Адже через різні функції — комунікативну, номінативну, мислетворчу, гносеологічну, експресивну, волюнтативну, естетичну, ідентифікаційну, культуроносну, магічно-містичну тощо — мова рухає думку, матеріалізує її, і завдяки мові, як «каналу зв'язку», передається інформація від інших, немовних сфер людського і природного буття. Це і є основним чинником формування інтелекту [7]. Людина зріднена з власною мовою, на думку Р. Кіся, і найпотаємнішими екзистенційними глибинами: мова не просто виражає логосферу і світ сенсів — вона в самому осерді логосфери і в центрі сенсоутворення. Через «вібрування» смислів мова пронизує цілковито всього "*homo interior*". Вона водночас є інструментом «мелодії» і самою внутрішньою «мелодією» [3].

Відомо, що ідентичність, попри почуття співпричетності до рідної землі, до спільної історичної долі, спільної мети та інтересів, соціо-нормативних уявлень і цінностей, спирається

насамперед на власний культурний субстрат, закорінюється у нього. Тому криза ідентичності збігається з кризою культури. Формування інтелектуального мовного простору органічно вписується у систему формування парадигм сучасної культури, проте повнота культуротворення немислима без постійної рецепції текстів культури, їх символічних кодів, зашифрованих у тому числі і в поезії як найдавнішій скарбниці людського духу. Напруженість і глобальне розведення слова наукового і поетичного, що визріли із глибин єдиного тексту культури, є одним з найприкметніших наслідків цивілізаційних процесів. Адже первісне слово є поезією, і це ж слово в подальшому торує шлях науці. Слово постачає науку і наука, за Потебнею, належить до дійсності вже тільки після того, як «дійсність *проходить через форму слова*, фіксуєчись у певних поняттях, без яких наука неможлива. Наука неможлива без поняття, вона порівнює дійсність з поняттям і намагається зрівняти одне з другим, але через те, що кількість ознак у кожному колі сприйняття невичерпна, то й поняття ніколи не може стати замкненим цілим. Наука роздроблює світ, щоб заново скласти його в струнку систему понять; але ця мета віддаляється в міру наближення до неї, система руйнується від будь-якого факту, який до неї не ввійшов, а кількість фактів не може бути вичерпаним» [4]. Проте слово виражає й ідеальні смисли, ті, що не є дійсністю і, на відміну від наукових, зафіксовані у творах мистецтва. В історії інших мистецтв О. Потебня надає особливого первісного значення поезії: «поезія переедує всім їм уже за тим одним, що перше слово є поезія... Спершу дається людині влада над членороздільністю й словом як матеріалом поезії, а потім уміння справитися зі своїм голосом, а тим більше той ступінь технічного розвитку, який передбачається пластичними мистецтвами» Звідси, між іншим, О. Потебня знаходить пояснення, чому гомерівські пісні набагато давніші від часу процвітання скульптури й архітектури у Греції, чому найдосконаліші твори народної поезії належать до тих часів, коли люди не в змозі були ні зрозуміти, ні зробити щось гідне імені картини або статуї. Спочатку слово і поезія зосереджують у собі все естетичне життя народу, містять у собі зародки решти мистецтв у тому розумінні, що сукупність змісту, доступного тільки цим останнім, первісно складають невисловлене й неусвідомлене доповнення до слова [4]. Уже значно пізніше в мистецтві об'єктивуються почуття, які словом не виражаються. Те, що у науці становить *єдність понять*, в поезії заміщується *єдністю уявлення*, що завершує і задовольняє вроджену людині потребу в усьому бачити *цілісність* і *досконалість*. Кожна культура виробляє свої тексти чи знаки, функція яких

полягає у тому, що вони виступають інтерпретантами символічних форм своєї культури. Навіть деякі види схожостей не сприймаються носіями іншої культури просто тому, що у даному семіотичному контексті вони не можуть бути інтерпретовані. Простежується синхронне існування у часі різних лінгвістичних смислових полів, що виражають психокультурне підсвідоме, своєрідний ментальний архів і внутрішню ментальну енергетику суспільства. Найчастіше це підтверджується фактами складності перекладу поезії, зокрема метафоричного контексту однієї мови на іншу. Згадаємо текст однієї з українських веснянок:

«Кроковеє колесо вище тину стояло,  
Много дива видало.  
Чи бачило, колесо, куди милий поїхав?»  
За ним трава зелена і діброва весела. —  
«Кроковеє колесо вище тину стояло,  
Много дива видало.  
Чи бачило, колесо, куди нелюб поїхав?»  
За ним трава полягла і діброва загула!»

Метафорична ускладненість давньої пісні прочитується лише в контексті власної національної ментальності, глибинних архаїчних кодів культури (сонце-колесо кроковеє) і, щоб зрозуміти їх, слід вийти за межі логіки, раціонального пояснення причинно-наслідкового зв'язку речей. Домінанта аналітичного, розщеплюючого начала здатна згубити образ культури, вилучивши з нього ті невовимі та принципово невисловлювані духовні явища, збереження яких не менш важливе, ніж дослідження.

Бо, як і власне слово кожного з нас, що неминуче вписане у контекст власної культури і з нього виростає, слово кожної культури «хоче бути почутим, мати відповідь і знову відповідати на відповідь, і так *ad infinitum*. Воно вступає у діалог, який не має *сміслового* завершення»

[8]. Тільки так воно може бути зрозумілим, актуалізуючись у духовних актах, які, за висловом П. Рікера, полягають у тому, щоб увійти в оселю мови когось іншого, щоб згодом привести його до себе як запрошеного гостя. І в такому значенні йтиметься про гостинність, яка здійснюється через мову. Це перший спосіб, як можна відчувати обов'язок перед мовою в ситуації розламування мов. І ця модель закладає основи другої моделі, прихованої у її глибинах. Йдеться про те, щоб зруйнувати засади замкнутості, яка завжди може підірвати те, що називається нараційною тотожністю. Завжди важливо пам'ятати, що ми втягнуті в історію інших, історію, яка розповідається про них самих і через них — про нас [9].

Отож, для повноцінної артикуляції культури є рівноважливими когнітивні процеси означення як простору інтелектуальних понять, так і простору художнього образу, проте жоден з них не має витіснити інший.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рюс Ж. Поступ сучасних ідей. — К.: Основи, 1998. — 669 с.
2. Гумбольдт В. фон. Язык и философия культуры. — М.: Прогресс, 1985. — С. 365.
3. Кісь Р. Мова, думка і культурна реальність. — Л.: Літопис, 2002.
4. Потебня А. Мысль и язык. — М.: Искусство, 1976. — 614 с.
5. Українська художня культура. — К.: Либідь, 1996. — С. 121.
6. Шевцюк О. Л. Культурологія. — К.: Знання-Прес, 2004. — С. 81.
7. Ананченко Т. П. Українська мова як фактор формування національного інтелекту // Рідна мова — запорука безсмертя нації. — К: Книж. палата України, 1999. — С. 92.
8. Бахтин М. Эстетика словесного творчества. — М.: Искусство, 1979. — С. 300.
9. Ricoeur P. Filozofia osoby. — Krakow, 1992. — S. 53.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Інтегративна антропологія»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів — також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має надати дозвіл кожної з цих організацій на їх публікацію.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті, диску CD ROM або Ю Mega ZIP — теж у двох примірниках.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Лекції Нобелівських лауреатів», «Методологія інтегративних процесів», «Онто- і філогенез», «Генетичні аспекти біології та медицини», «Клонування: медицина, етика, право», «Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми», «Проблеми біоетики», «Патологічні стани і сучасні технології», «Інтелект: проблеми формування та розвитку», «Соціальні та екологічні аспекти існування людини», «Людина і суспільство», «Філософські проблеми геронтології та геріатрії», «Людина і Всесвіт», «Життя і смерть: єдність та протиріччя», «Дискусії», «Книжкова полиця», «Листи до редакції».

2. У першу чергу друкуються статті, замовлені редакцією. Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність 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 з країн СНД та англійською і російською — з інших країн.

**Проблемна стаття** загальним обсягом до 10 сторінок містить погляд автора на актуальні проблеми. Структура статті — за авторським бажанням. При перевищенні вказаного обсягу необхідне попереднє погодження з редакцією.

**Оглядова стаття** має бути загальним обсягом до 12 сторінок; список літератури — не більше 40 джерел.

**Листи до журналу** загальним обсягом до 1,5 сторінки мають на меті обговорення матеріалів, вміщених у журналі «Інтегративна антропологія» або в інших виданнях.

**Рецензії** загальним обсягом до 2 сторінок містять відомості про нові книжки, CD ROM, виставки, семінари та фільми згідно з тематикою журналу.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилючається.

5. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки у кожному.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Текст бажано друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів

через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word 6.0/95 for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

6. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

7. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 8,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо одне від одного; підписи до всіх рисунків статті подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

8. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і сло-

восполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

У рукопису посилення 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 кожну 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, 65026, Україна.

12. З усіма питаннями і за додатковою інформацією слід звертатися за телефонами:

+38-(0482) 23-29-63

+38-(0482) 23-49-59

+38-(0482) 21-23-00

*Редакційна колегія*

## THE RULES OF MANUSCRIPT PREPARATION to the journal “Integrative anthropology”

Editorial Board considers only the articles being up to the journal thematics and the following requirements.

1. The article is sent to Editorial Board in two copyrights with signatures of all authors. It is accompanied by the directive to Editorial Board with a signature of the director and a stamp of the establishment. The authors of our country have to give conclusions of experts allowing an open publication as well as information about the authors with indication of surname, name and patronymic (in full), scientific rank, working place, post, address, phone and fax numbers. If the materials which are intellectual property of some organizations and have never published before are used in the article, the author should take a permission of each of these organizations on the publication.

It is obligatory to send the computer version of the article on a disket, a disk CD ROM or IO Mega ZIP in two copies.

The authors should indicate the name of a chapter to which the article is sent. The main chapters of the journal are following: “Lectures of Nobel

prize winners”, “Methodology of integrative processes”, “Onto- and phylogenesis”, “Genetic aspects of biology and medicine”, “Cloning: medicine, ethics, law”, “Reproduction. Medical, ethic, and social problems”, “Problems of bioethics”, “Pathological states and modern technologies”, “Intellect: problems of formation and development”, “Social and ecological aspects of person’s existance”, “Person and society”, “Philosophical problems of gerontology and geriatrics”, “Person and Universe”, “Life and death: unity and opposites”, “Discussions”, “Bookshelf”, “Letters to Editorial Board”.

2. The articles ordered by Editorial Board of the journal are published first of all. The articles, which have been already printed in other editions, as well as the works which after the essence are processing of the articles published before and do not contain a new scientific material or new scientific comprehension of the known material, are not considered. For the violation of this condition full responsibility rests with the author.

3. The working languages of the journal are Ukrainian, Russian, and English.

4. Requirements to the articles depending on category.

The material of a **research article** with general volume of up to 8 standart pages should be as following:

- a) code UDC;
- b) surname and initials of an author (authors), scientific rate;
- c) the heading of the article;
- d) the full name of the establishment where the article is done;
- e) the set of a problem in general and its connection with scientific or practical tasks;
- f) analysis of last researches and publications referring to which the author begins solving of the problem;
- g) enlightening of not solving parts of the general problem the article is devoted to;
- h) the aims of the article;
- i) presentation of the main research information with entire grounding of recieved scientific results;
- j) the research conclusions and perspectives of further work in this branch;
- k) literature — no more than 15 references.
- l) 2 abstracts in article's and English languages (volume up to 800 printed letters) according to the following scheme: code UDC, initials and author's surname, the heading of the article, abstract's text, key words (no more than 5).

**Problem article** (general volume is up to 10 pages) shows the author's point of view to the actual problems. Structure of the article is as the author thinks the best. If the volume is more, it is necessary to submit it to Editorial Board's approval.

**Review article** should be with general volume up to 12 pages. References are no more than 40 items.

**Letters** (general volume is up to 1.5 standart pages) discuss the material published in "Integrative Anthropology" or other issues.

**Reviews** (general volume is up to 2 standart pages) present an information about new books, CD-ROM, exhibitions and films in interest of the journal.

Notes: general volume contains all the publication elements, i.e. headings, an article or a message, references, abstracts, key words, tables (no more than three), graphical data (no more than 2 drawings or fotos), except the information about authors. The papers containing pictures, tables and so on are expelled from general counting.

5. Text is printed on a standard paper of A4 format (width of fields: from the left, above and below — 2 cm, from the right — 1 cm), a page should contain no more than 32 lines with 64 signs in each.

The SI (System International) should be used in the articles.

Text should be sent in Times New Roman (Times New Roman Cyr), 14 items, 1.5-spacing throughout the text and saved in files of such formats as Word 6.0/95 for Windows and RTF (Reach Text Format).

You should not import any tables, drawings, and pictures in the text.

6. Tables can be created by means of that text-processor which is used for the basic text type-setting. They should be on a separate page with its legend doubled-spaced above the table.

7. Grafical data can be sent in such programmes as Exel, MS Graph and given in the separate files of the proper formats, and also in such formats as TIF, CDR, or WMF. Resolution for drawing originals must be 300-600 dpi B&W, for foto originals — 200-300 dpi Grey Scale (256 gradations of gray). Width of graphical originals — 8.5 and 17.5 cm.

Pictures and their legends are done separately from one another. All the picture legends are given on a separate paper. You should mark the heading and the number of the article with a pencil on the back side of every picture, if it is necessary, you should mark top and bottom.

You should mark the proper places for pictures and tables on fields of the manuscript. The information presented in tables and pictures cannot be duplicated.

References are given in square brackets according to the literature list numeration. Literature in a list should be composed according to the reference order in the article. If the articles are of the same author, they should be presented in a chronological order.

It should be reference on each work in a reference list.

8. Editorial Board has the right to review, correct and refuse those articles which don't meet Editorial Board requirements without explaining the grounds. Manuscripts are not returned back.

9. The articles sent to the authors for correcting should be returned back until three days after the receipt. There can be allowed mistakes only in a type-setting in an author's proof-reading.

10. You should send the articles to the following address:

Editorial committee of the journal "Integrative Anthropology", The Odessa state medical university, Valihovsky lane, 2, Odessa, 65026, Ukraine.

11. For any questions and supplementary information you can apply by following telephone numbers:

+38-(0482) 23-29-63

+38-(0482) 23-49-59

+38-(0482) 21-23-00

*Editorial Board*



*ОСНОВНІ РУБРИКИ ЖУРНАЛУ*

**І**  
**ІНТЕГРАТИВНА**  
**А**  
**АНТРОПОЛОГІЯ**  
INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY  
International Medical and Philosophical Magazine

Лекції Нобелівських лауреатів

Методологія інтегративних процесів

Онто- і філогенез

Генетичні аспекти біології та медицини

Клонування: медицина, етика, право

Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми

Проблеми біоетики

Патологічні стани і сучасні технології

Інтелект: проблеми формування та розвитку

Соціальні та екологічні аспекти існування людини

Людина і суспільство

Філософські проблеми геронтології та геріатрії

Людина і Всесвіт

Життя і смерть: єдність та протиріччя

Дискусії

Книжкова полиця

Листи в редакцію

