

Міжнародний медико-філософський журнал

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY
International Medical and Philosophical Magazine



№ 1 (7)
2006



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

Засновник

Одеський державний медичний університет

Головний редактор

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

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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

Зміст

Генетичні аспекти біології та медицини

Клаудіус Конрад, Рашмі Гупта, Ханно Нісс,
 Карл-Вальтер Джох, Ральф Хус
 Генна інженерія і генна терапія **3**

В. Є. Вансович, В. К. Напханюк, В. О. Ульянов
 Метаболізм біополімерів сполучної тканини
 у людей із різним фенотипом гаптоглобіну **8**

Онто- і філогенез

С. А. Шнайдер
 Вміст оксипроліну в альвеолярному
 відростку щурів різного віку,
 попередники яких були опромінені **11**

Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми

Н. М. Рожковська, В. О. Ситнікова,
 Альтавель Хала Ахмед
 Клініко-морфологічні передумови
 гіпоксії плода у вагітних з ожирінням **14**

Патологічні стани й сучасні технології

Т. О. Філіппова, М. Я. Головенко
 Тилорон: профіль біологічної активності.
 I. Фармакологічні властивості **18**

О. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва
 Патогенетичне обґрунтування комплексного
 лікування при мікогенній алергії у дітей **23**

І. В. Рачок
 Зміни субфракційного складу сечі
 залежно від форми патології й активності
 запального процесу в нирках **28**

В. М. Юрлов, П. М. Писковацький, С. В. Шпак
 Імунний статус, маркери запалення
 й ехографічна характеристика
 стінки червоної аорти **31**

Р. С. Вастьянов, А. А. Олійник, О. А. Шандра
 Взаємозв'язок епілепсії та запалення **34**

Contents

Genetic Aspects of Biology and Medicine

Claudius Conrad, Rashmi Gupta, Hanno Niess,
 Karl-Walter Jauch, Ralf Huss
 Genetic Engineering and Genetic Therapy **3**

V. Ye. Vansovich, V. K. Napkhanyuk, V. O. Ulyanov
 The Connective Tissue Biopolymers Metabolism
 in the Donors with the Different Haptoglobin Phenotypes **8**

Onto- and Phylogenesis

S. A. Schnaider
 The Contents of Oxiprolin in an Alveolar
 Process of Different Age Rats from
 Irradiated Predecessors **11**

Reproduction. Medical, Ethic, and Social Problems

N. M. Rozhkovska, V. O. Sitnikova,
 Altavel Hala Ahmed
 Clinical-Morphologic Causes of Fetal Hypoxia
 in Pregnant Women with Obesity **14**

Pathological States and Modern Technologies

T. O. Philippova, M. Ya. Golovenko
 Tilorone: Profile of Biological Activity.
 I. Pharmacology **18**

O. V. Zubarenko, T. V. Stoyeva
 Pathogenetic Substantiation of Complex
 Treatment in Children Suffering from Fungal Allergy **23**

I. V. Rachok
 Subfractional Changes in Urine Depending
 on the Pathology Type and Renal Inflammation
 Process Activity **28**

V. M. Yurlov, P. M. Piskovatsky, S. V. Shpack
 Immune Status, Inflammation Markers
 and Echographic Characteristic of the Abdominal
 Aorta's Wall **31**

R. S. Vastyanov, A. A. Oliynyk, O. A. Shandra
 Epilepsy and Inflammation Interrelation **34**

*Соціальні та екологічні
аспекти існування людини*

Ю. П. Харченко, А. М. Михайлова,
Г. О. Борисова, Г. А. Шаповалова,
С. О. Костенко, І. В. Юрченко
Сучасні особливості перебігу черевного тифу 42

О. Г. Юшковська
Концептуальне обґрунтування саногенетичної
оцінки ефективності санаторно-курортної
реабілітації хворих на ішемічну хворобу серця 44

Людина і суспільство

О. Г. Попов, В. В. Десятський, О. Л. Кошельник
Архієпископ, хірург, філософ Божою милістю 51

Книжкова полиця

В. Й. Кресюн
Лікарські засоби проти збудників
грибкових інфекцій 57

*Social and Ecological Aspects
of Human's Existence*

Yu. P. Kharchenko, A. M. Mikhaylova,
G. O. Borisova, G. A. Shapovalova,
S. O. Kostenko, I. V. Yurchenko
The Modern Features of Abdominal Typhus

O. G. Yushkovska
The Conceptual Ground of Sanogenetic Estimation
of Sanatorium-and-Spa Rehabilitation Efficacy
in Patients Suffering from Ischemic Heart Disease

Person and Society

O. G. Popov, V. V. Desyatsky, O. L. Koshelnyk
Archbishop, Surgeon, Philosopher by Vocation

Bookshelf

V. Yo. Kresyun
The Drugs Against Fungal Infections
Causative Agents

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 8 від 25.05.2006 р.

До відома авторів!

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

© Інтегративна Антропологія, 2006

<p><i>Адреса редакції:</i> 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2</p> <p><i>Телефони:</i> (048) 728-54-32 (048) 723-54-58 (048) 723-29-63 (048) 723-49-59</p>	<p>Редактор випуску В. М. Попов</p> <p>Літературні редактори і коректори Т. М. Ананьєва, А. А. Гречанова, Р. В. Мерешко, О. В. Титова, О. М. Фашевська</p> <p>Художній редактор О. А. Шамшуріна</p> <p>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет В. М. Попов, О. А. Шамшуріна, С. С. Ракул, Р. О. Рудченко</p> <p>Поліграфічні роботи Г. М. Гунько, І. К. Каневський</p>
<p>Журнал зареєстровано у Державному комітеті інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 4802. Підписано до друку 29.05.2006. Формат 60x84/8. Папір письмовий. Обл.-вид. арк. 10,0. Тираж 300. Зам. 797. Видано і надруковано Одеським державним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001. Передплатні індекси: для підприємств та організацій — 08210, для індивідуальних передплатників — 08207</p>	

UDC 616-085:577.218+577.218

Claudius Conrad¹, Rashmi Gupta², Hanno Niess¹, Karl-Walter Jauch¹, Ralf Huss³

GENETIC ENGINEERING AND GENETIC THERAPY

¹Department of Surgery, Clinic Grosshadern, University of Munich, Munich, Germany;

²Max-Planck-Institute for Biochemistry, Martinsried, Germany;

³Roche Diagnostics GmbH Pathologic Institute, University of Munich, Munich, Germany

УДК 616-085:577.218+577.218

Клаудіус Конрад¹, Рашмі Гупта², Ханно Нісс¹, Карл-Вальтер Джох¹, Ральф Хус³

ГЕННА ІНЖЕНЕРІЯ І ГЕННА ТЕРАПІЯ

¹Клініка Гроссхадерн, Університет, м. Мюнхен;

²Макс-Планк-Інститут біохімії, м. Мартінсрид;

³Роше Діагностикс, Інститут патології, Університет, м. Мюнхен

У статті подано огляд різних методів зміни експресії генів і їхньої доставки в дорослі стовбурові клітини. Описано сучасні технології управління генами. Авторами запропоновано можливі шляхи застосування в медицині генетично модифікованих стовбурових клітин як різновиду комбінації клітинної і генної терапії — перспективний напрямок лікування деяких захворювань у майбутньому.

Ключові слова: гени, стовбурові клітини, генна інженерія, генна терапія.

UDC 616-085:577.218+577.218

Claudius Conrad¹, Rashmi Gupta², Hanno Niess¹, Karl-Walter Jauch¹, Ralf Huss³

GENETIC ENGINEERING AND GENETIC THERAPY

¹Department of Surgery, Clinic Grosshadern, University of Munich, Munich, Germany;

²Max-Planck-Institute for Biochemistry, Martinsried, Germany;

³Roche Diagnostics GmbH Pathology Institute, University of Munich, Munich, Germany

The different methods of gene expression modulation and gene delivery in adult stem cells are reviewed in the article. All the latest techniques for genetic manipulation are also described. Possible implications of genetically engineered stem cells in medicine as a form of combined stem cell and gene therapy are proposed by authors to be a promising field for the relieve of the diseases in the future.

Key words: gene, stem cells, genetic engineering, genetic therapy.

INTRODUCTION

Gene therapy is still a novel form of molecular medicine that will have a major impact on human health in the future. The emerging and sophisticated DNA technology has reached new heights since the completion of the Human Genome Project (HGP). The comprehensive knowledge of the entire set of human genes and their chromosomal organisation has particularly entered the diagnostic laboratory, which enables scientists and clinicians to screen for inborn genetic errors and allow genetic counseling of the affected families. The scope and definition of gene therapy has changed and expanded in the past few years. In addition to the possibility of correcting inherited

genetic disorders like cystic fibrosis, hemophilia and several others entities, gene therapy approaches are being used also to combat acquired diseases like cancer, AIDS, chronic vascular ischemia, osteoarthritis, diabetes, Parkinson's and Alzheimer's disease.

Nevertheless, gene therapy has entered a very painful adolescence. Although the possible success of this therapy was demonstrated in 22 children suffering from different types' of severe combined immunodeficiency (SCID), three of the children in a French trial developed leukemia and one child died thereafter. It was discussed later that the application of retroviruses to fix broken or incomplete genes may increase the risk of cancer. This might be due to the fact that retroviruses tend to

insert in active genes, perhaps because the condensed chromatin opens up in these chromosomal regions. This is also true for the genetic engineering of stem cells, because the genetic material inserts closely to those genes which are involved in cell proliferation. On the other hand, there are also stories of complete success like in those patients with chronic granulomatous disease (CGD), where the NADPH oxidase activity was almost completely restored after the infusion of genetically altered blood stem cells. But at present, germ line gene therapy is not being contemplated due to the complex technical and ethical issues. Instead, the scientific community is rather interested in pursuing somatic cell gene therapy, which is exclusively for the benefit of one individual and cannot be passed on to the succeeding generation. The minimal requirement for gene therapy is sustained production of the therapeutic gene product without any harmful side effect.

However, efficient use of stem cells in genetic therapy still require intelligent strategies for modulating gene expression and efficient protocols for delivering foreign genes in stem cells.

Modulation of gene expression in stem cells is necessary to precisely control their differentiation into various lineages, maintenance of their undifferentiated state for later transplantation, controlling their proliferation and regulating the secretion of various cytokines and growth factors. Traditionally gene expression modulation has been done through the use of DNA technology which ultimately causes permanent alteration in the genetic makeup of the cells.

Here we review the different methods of gene expression modulation and gene delivery in adult stem cells (Figure). Even with all the latest techniques and means of genetic manipulation, it is still difficult to transfect them at high efficiency and maintain their undifferentiated phenotype at the same time. One more important consideration during gene delivery in stem cells is the safety aspect of the delivery system.

GENE EXPRESSION MODULATION

Conventionally, the gene expression pattern in stem cells is modulated by using recombinant

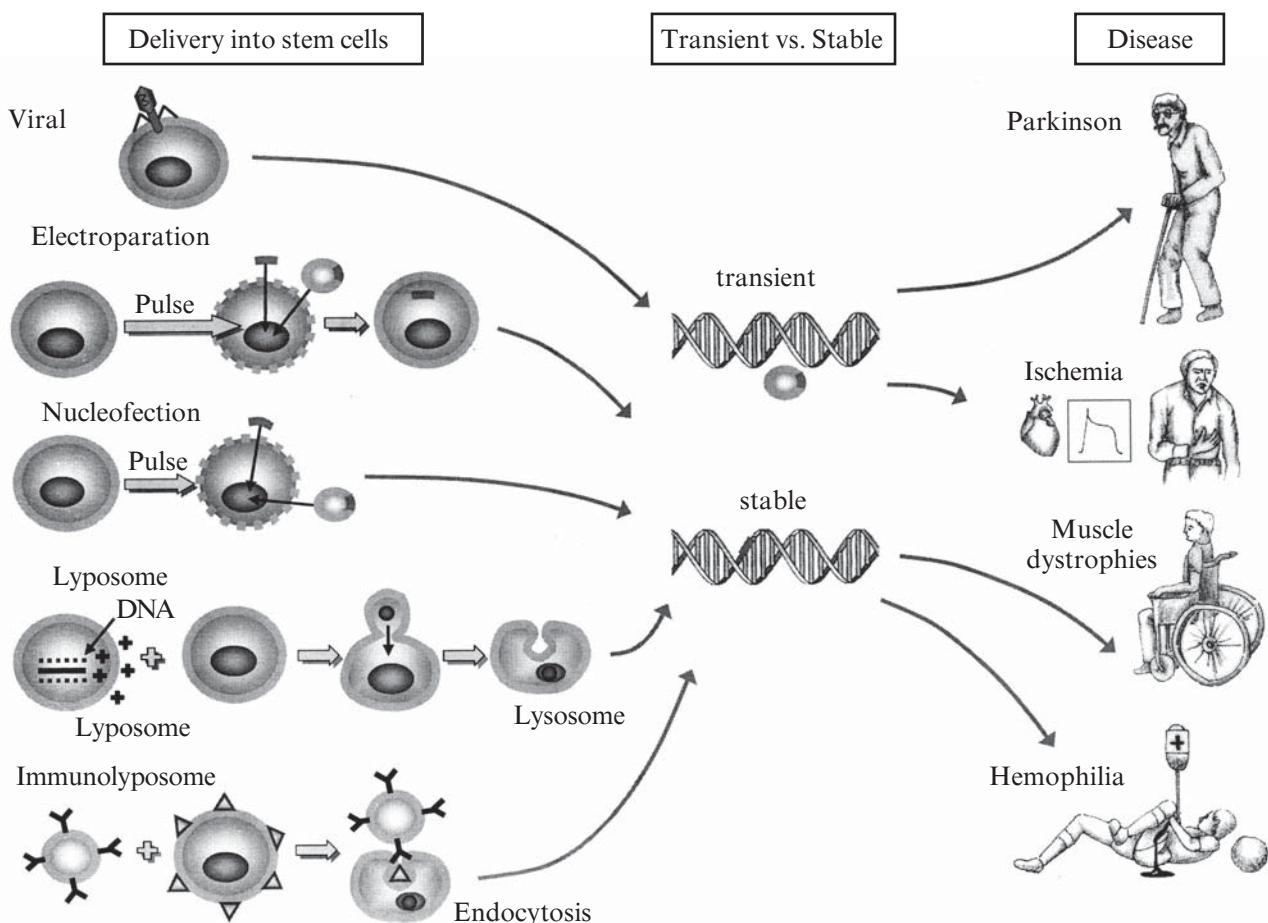


Figure. Different methods of producing genetically engineered stem cells. The stem cells are ideally obtained from the patients to be treated. They include viral gene transfer, electroporation, nucleofection, and gene transfer using liposomes and nucleosomes. The means of transfection are either stable or transient. After returning the modified stem cells to the patient systemically, they home to the relevant niche, where they produce the missing protein or substitute the defect cell type

DNA. But due to overwhelming safety concerns about the use of such genetically modified stem cells in human gene therapy it is essential to look for safer options for controlling expression patterns in stem cells. Apart from the risk of becoming malignant these stem cells also have a tendency of behaving in unpredictable manner upon transplantation in host system.

Some obvious alternatives for recombinant DNA technology would be direct delivery of proteins, RNA and synthetic molecules like peptide nucleic acid (PNA) into the cell. These molecules have the advantage of being short lived in the cytosol and since they are not able to integrate in the host genome they don't alter the genetic makeup of the host.

The most interesting candidates among intracellular proteins that can modify gene expression patterns would be transcription factors. These molecules have a profound affect on the transcription machinery of a cell and hence incorporation of these in stem cells would stimulate the cells to express a defined set of genes (Urnov and Rebar, 2002).

Use of antisense RNA could also block expression of certain genes in stem cells. These small RNA molecules are complimentary to the sequence of a particular mRNA and could therefore form double stranded RNA complex with the mRNA to inhibit its translation by the ribosome.

Other promising RNA candidate in modulation of gene expression is siRNA. These small 21–25 bp long molecules are generated by the cleavage of long double stranded RNA by the dicer enzyme. They are then incorporated into a RNA-induced silencing complex which degrades homologous mRNA molecules in the cell.

Both antisense RNA and siRNA have short half life inside the cytosol. In this respect the synthetic RNA analogs are more effective in modulating gene expression. For example peptide nucleic acids (PNA) are synthetic molecules which have a flexible pseudo-peptide polymer backbone in place of the natural phosphate-sugar backbone. This chimeric structure confers them resistance from intracellular RNAses and proteinases. Since they have nucleobases attached to the pseudo-peptide backbone, they can hybridize with high affinity and specificity to complementary sequences of RNA. This backbone also enables the PNA to be covalently linked to the protein transduction domains facilitating their direct entry into the cells (Mann et al., 2004).

Delivery of proteins, RNA and PNA is a difficult task and requires efficient means of delivery into stem cells.

Gene delivery methods in stem cells can be characterized in many ways like stable versus transient, viral versus non viral and biological means versus physical and chemical means.

VIRAL GENE DELIVERY SYSTEMS

Genetically modified viruses have always been the favorites for delivering genes in stem cells because of their natural ability to insert their genetic material into the host genetic material and also to take over the replication, transcription and translation processes of the host for its own survival.

Lentiviruses

These viruses have been derived from human immunodeficiency virus (HIV-1) by removing the genes necessary for viral replication. This ensures that virus doesn't cause any disease when transfected. Although they are devoid of these genes, they can still integrate with the host chromosomes highly efficiently and lead to stable expression of the delivered gene. Using these viruses is really advantageous because of their ability to infect many different cell types and low cytotoxicity.

Under various promoters reporter genes like GFP have been expressed for long periods in both human stem cells and mouse stem cells without considerable loss in activity (Kosaka et al., 2004).

Adenoviruses

These viruses have also been routinely used for gene delivery in adult stem cells. They have many advantages and disadvantages too. The most important advantage which makes this highly used is that these viruses can be amplified at high titers. They are easy to handle due to their stability in various storing conditions. Like lentiviruses they can also infect wide range of cells in dividing and nondividing state (Benihoud et al., 1999). Adenovirus type 5 (Ad5) has been successfully used in delivering genes in human and mouse stem cells (Smith-Arica et al., 2003). The disadvantage about adenoviruses is that they are not able to integrate into host cell genetic material and hence the expression of transfected gene is transient not prolonged. Many therapies or experiments do not need stable gene expression, in these cases use of adenoviruses is a good option since their gene expression gets reduced after some time. They are also known to elicit strong immune response upon transfer in host (Bradford and Goodell, 2003).

Adeno-associated viruses

They are similar to adenoviruses in being able to infect wide range of dividing and nondividing cells but they also have the ability to integrate into the host genome. An important feature of these viruses is that they only integrate at a specific site in human chromosome 19; hence they are not preferred in cases where there is a need of wide spread mutations. Also they have a very limited capacity for foreign inserts due to their bulky genome (Wu and Ataai, 2000).

NON VIRAL GENE DELIVERY SYSTEMS

Physical methods

Electroporation

The cell membrane can be permeabilized by brief, high voltage electric pulses. These pulses create transient pores in the membrane by overcoming its capacitance. Once the membrane is permeabilized various molecules can be delivered into the cell with high efficiency. Most of the small uncharged molecules enter such a cell by simple diffusion process but, large charged molecules like DNA and RNA move into the cell through a process driven by their electrophoretic gradient. The amplitude of the pulse governs the total area that would be permeabilized on the cell surface and the duration of the pulse determines the extent of permeabilization (Gabriel and Teissie, 1997). After entry into the cell, DNA is further processed by the cellular machinery in an ATP dependent manner.

The permeabilized state of the cell depends on the strength of the pulses. Strong pulses can lead to irreversible permeabilization, hence causing irreparable damage to the cell and ultimately cell death. For this reason electroporation is probably the harshest of gene delivery methods. There is also strong evidence that electroporation induced damage is more serious *in vitro* than *in vivo* due to the positive cell-cell interactions and smaller extracellular volume in tissues.

The effectiveness of this method depends on many crucial factors like the size of the cell and temperature during the application of pulse (Rols and Teissie, 1990).

Nucleofection

This is one of the most highly efficient non viral methods of gene transfer. It is based on the previously known method of electroporation but it is a lot more efficient than that. The most advantageous feature of this technique is that DNA can be transferred directly into the nucleus increasing its likelihood of getting integrated in the host genome and hence even cells that are difficult to transfect can be stably transfected (Aluigi et al., 2005; Zehmecke et al., 2003).

Biomolecules based methods

Protein transduction domains (PTD)

These are short peptides that are capable of entering into the cell without the requirement of endocytotic pathway and protein channels. The actual mechanism of their entry into the cell is not well understood but it occurs even at low temperature (Heng and Tong, 2005; Derossi et al., 1996.)

The two most commonly use naturally occurring PTDs are the TAT transactivator domain of human immunodeficiency virus and the homeodomain of *Antennapedia* transcription factor. Apart from these naturally occurring PTDs there are a number of artificial peptides that have the ability spontaneously crossing the cell membrane (Joliot and Prochiantz, 2004).

Since these are peptides they can be covalently linked to the pseudo-peptide backbone of PNA and deliver them into the cell.

Liposomes

Liposomes have been used in delivering genes, drugs, reporter proteins and other molecules into the cell since a long time. Liposomes resemble the cell membrane in the fact that they are also double membrane compartments surrounding aqueous environment but they are much simpler than the cell. When lipid molecules are agitated with water they spontaneously form spherical structures called liposomes surrounding an aqueous centre. Many hydrophilic molecules can be incorporated in them during their formation. For example when lipids with positively charged head group are mixed with a solution of recombinant DNA they can form lipoplexes in which negatively charged DNA is complexed with the positive head groups of lipid molecules. These complexes can then enter the cell through the endocytotic pathway and deliver the DNA into lysosomal compartment. The DNA molecules then escape this compartment with the help of dioleylethanolamine (DOPE) and gain entry into the nucleus where they can be transcribed (Tranchant et al, 2004).

Despite their simplicity liposomes suffer from low efficiency of transfection because they are not always able to enter the cells by the endocytotic pathway. And if they are able to enter the cell then later in the pathway the DNA may not be able to escape from the endosome and hence be degraded by the efficient nucleases there.

Immunoliposomes

These are liposomes with antibodies inserted in their membrane. These antibodies are against the surface molecules of the target cell. Apart from providing specificity to gene delivery, these antibodies also provide a protective covering to the liposomes and hence prevent degradation by the RNAses and proteinases (Bendas, 2001).

STEM CELLS AS GENE VEHICLES

The *in-vivo* application of viral particles or non-viral nucleic acids still implies the risk of an uncontrolled integration of genetic information into unselected tissues, which bears an unpredictable risk of the disruption of genes, promoter or enhancer

organization. There are currently two ways to control this high-potential risks: (a) the use of the phage integrase system and (b) the transfection of stem cells as vehicles for genes (Ginsburg and Calos, 2005). Such an approach can be used for the treatment of a variety of degenerative disorders, but also as an anti-cancer therapy.

IMPLICATIONS IN MEDICINE

Stem cells have the ability to differentiate into cells, tissues and organs and due to their potent homing mechanisms they have the ability to deliver genes or proteins to sites of interest. Transfected stem cells can be used as a mechanism to transport selectively genes to areas of defects, thereby releasing the product of the transfection only where it is needed. Diseases, where genetically engineered stem cells might play a role in future are diseases where a protein or an entire enzyme is missing or not functioning or where certain factors are needed for improved function in that area. There have been phase I and II studies been conducted already in order to treat cancer, neurodegenerative disorders like Parkinson's disease or Alzheimer's disease, ischemic disease of the brain and the heart and infectious diseases. Especially Alzheimer's disease and spinal cord injury have been studied for the used of genetically engineered stem cells. The Alzheimer's is a disease where neurons in the central nervous system undergo widespread degeneration. Especially cholinergic neurons in the basal forebrain degenerate. Although the direct injection of nerve growth factor in the ventricles led to disappointing results the delivery of nerve growth factor to the brain using stem cells seems a more promising approach. There has been data showing a beneficial effect of transfected stem cells in injured axons in experimental spinal cord models. In some instances partial function was recovered through this combined stem cell gene therapy (Grill et al., 1997).

These data indicate that genetically engineered stem cells as a form of combined stem cell and gene therapy are a promising field for the relieve of diseases in the future.

REFERENCES

1. *Urnov F. D., Rebar E. J.* Designed transcription factors as tools for therapeutics and functional genomics // *Biochem Pharmacol.* — 2002. — Sep. — Vol. 64 (5-6). — P. 919-923.
2. *Marin V. L., Roy S., Armitage B. A.* Recent advances in the development of peptide nucleic acid as a gene-targeted drug // *Expert Opin Biol Ther.* — 2004. — Mar. — Vol. 4 (3). — P. 337-348.
3. *Lentivirus-based gene delivery in mouse embryonic stem cells / Y. Kosaka, N. Kobayashi, T. Fukazawa et al.* // *Artif. Organs* — 2004. — Mar. — Vol. 28 (3). — P. 271-277.
4. *Bradfute S. B., Goodell M. A.* Adenoviral transduction of mouse hematopoietic stem cells // *Mol. Ther.* — 2003. — Mar. — Vol. 7 (3). — P. 334-340.
5. *Wu N., Ataai M. M.* Production of viral vectors for gene therapy applications // *Curr Opin Biotechnol.* — 2000. — Apr. — Vol. 11 (2). — P. 205-208.
6. *Electroporation of mammalian cells to macromolecules: control by pulse duration* // *Biophys J.* — 1998. — Sep. — Vol. 75 (3). — P. 1415-1423.
7. *Nucleofection is an efficient non-viral transfection technique for human bone marrow-derived mesenchymal stem cells / M. P. Rols, J. Teissie, M. Aluigi et al.* // *Stem Cells.* — 2005. — Aug. — Vol. 11 [Epub ahead of print].
8. *Suppression of endothelial adhesion molecule up-regulation with cyclopentenone prostaglandins is dissociated from IkappaB-alpha kinase inhibition and cell death induction / A. Zernecke, W. Erl, L. Fraemohs et al.* // *FASEB J.* — 2003. — Jun. — Vol. 17 (9). — P. 1099-1101 [Epub 2003 Apr 8].
9. *Potential utility of cell-permeable transcription factors to direct stem cell differentiation / B. C. Heng, T. Cao, G. Q. Tong, S. C. Ng* // *Stem Cells Dev.* — 2004. — Oct. — Vol. 13 (5). — P. 460-462.
10. *Cell internalization of the third helix of the An-tennapepida homeodomain is receptor-independent / D. Derossi, S. Calvet, A. J. Trembleau et al.* // *Biol Chem.* — 1996. — Jul. 26. — Vol. 271 (30). — P. 18188-18193.
11. *Joliot A., Prochiantz A.* Transduction peptides: from technology to physiology // *Nat Cell Biol.* — 2004. — Mar. — Vol. 6 (3). — P. 189-196.
12. *DNA complexing lipopolythiourea / I. Tranchant, N. Mignet, E. Crozatet et al.* // *Bioconjug Chem.* — 2004. — Nov-Dec. — Vol. 15 (6). — P. 1342-1348.
13. *Bendas G.* Immunoliposomes: a promising approach to targeting cancer therapy // *BioDrugs.* — 2001. — Vol. 15 (4). — P. 215-224.
14. *Grill R. J., Blesch A., Tuszynski M. H.* Robust growth of chronically injured spinal cord axons induced by grafts of genetically modified NGF-secreting cells // *Exp Neurol.* — 1997. — Dec. — Vol. 148 (2). — P. 444-452.
15. *Ginsburg D. S., Calos M. P.* Site-specific integration with phiC31 integrase for prolonged expression of therapeutic genes // *Adv Genet.* — 2005. — Vol. 54. — P. 179-187.

УДК 616-007.274-089:612-092.9

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

МЕТАБОЛІЗМ БІОПОЛІМЕРІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ЛЮДЕЙ ІЗ РІЗНИМ ФЕНОТИПОМ ГАПТОГЛОБІНУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-007.274-089:612-092.9

В. Е. Вансович, В. К. Напханюк, В. А. Ульянов
МЕТАБОЛИЗМ БИОПОЛИМЕРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЛЮДЕЙ
С РАЗНЫМ ФЕНОТИПОМ ГАПТОГЛОБИНА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Исследованы особенности метаболизма биополимеров соединительной ткани у доноров с разным фенотипом гаптоглобина. В результате проведенных исследований не выявлено отличий в обмене биополимеров межклеточного вещества и коллагеновых волокон соединительной ткани у здоровых людей с фенотипами гаптоглобина 1-1, 2-1 и 2-2.

Ключевые слова: гаптоглобин, соединительная ткань, оксипролин.

UDC 616-007.274-089:612-092.9

V. Ye. Vansovich, V. K. Napkhanyuk, V.O. Ulyanov
THE CONNECTIVE TISSUE BIOPOLYMERS METABOLISM IN THE DONORS WITH
THE DIFFERENT HAPTOGLOBIN PHENOTYPES

The connective tissue biopolymers metabolism features in donors with different phenotypes of haptoglobin are examined. As a result of the conducted researches the differences in the exchange of intercellular substance biopolymers and connective tissue fibers were not revealed in healthy people with 1-1, 2-1 and 2-2 phenotypes of haptoglobin.

Key words: haptoglobin, connective tissue, oksyprolyn.

Вступ

Зростання кількості хворих на спайкову хворобу очеревини останнім часом пов'язують зі збільшенням кількості оперативних втручань. При цьому різні за природою фактори, ушкоджуючи очеревину, ініціюють послідовні зміни у межах запально-репаративної реакції, що насамкінець призводить до утворення спайок у черевній порожнині. Виходячи з механізму формування спайки як сполучнотканинного утворення, були спроби розробити методи прогнозування розвитку надмірного спайкоутворення після лапаротомії [1]. Природно, що ці методи ґрунтувалися на індивідуальних особливостях метаболізму сполучної тканини.

Заслуговують на увагу спроби прогнозування виникнення спайкової хвороби у пацієнтів із різним типом ацетилювання [2]. Але не в усіх хворих із високою активністю N-ацетилтрансферази після лапаротомії виникає спайкова хвороба. Вочевидь, це пояснюється тим, що спайкову хворобу очеревини можна зарахувати до мультифакторіальних захворювань [3]. Отже, і прогнозувати її розвиток після ушкодження очеревини необхідно за кількома показниками. Тому додатковим критерієм може бути фенотип гаптоглобіну 1-1, 2-1 чи 2-2, який визначається у хворого.

У попередній роботі [4] нами виявлено, що у хворих на спайкову хворобу очеревини найча-

стіше трапляється фенотип гаптоглобіну 1-1. Відомо, що гаптоглобін здатен зменшувати інтенсивність деструктивних процесів у сполучній тканині, брати участь в її репарації та дезінтоксикації продуктів розпаду [5; 6]. Виходячи з цього, за патологічних умов може існувати зв'язок між фенотипом гаптоглобіну й особливостями метаболізму біополімерів сполучної тканини. Що стосується фізіологічних умов, то в літературі нами не знайдено відомостей, прямих чи опосередкованих, про можливість зв'язку фенотипу гаптоглобіну та метаболізму сполучної тканини.

Метою нашої роботи було дослідження метаболізму біополімерів сполучної тканини у здорових людей з різним фенотипом гаптоглобіну.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на базі хірургічного відділення міської клінічної лікарні № 2 м. Одеси. Метаболізм біополімерів сполучної тканини досліджено у 45 донорів, поділених на три групи. До першої групи увійшли донори з фенотипом гаптоглобіну 1-1, до другої — з фенотипом 2-1 і до третьої — з фенотипом 2-2. Кожна група складалася з 15 осіб.

Розділення гаптоглобіну сироватки крові на фракції проводили за допомогою електрофорезу сироватки крові в поліакриламідному гелі за Devis [7] із додаванням перед електрофорезом

надлишкової кількості гемоглобіну [8]. Гемоглобін-гаптоглобінові ділянки виявляли за допомогою бензидину та перекису водню [9].

Для оцінки метаболізму біополімерів сполучної тканини в сироватці крові визначали вміст вільного, пептидно- та білково-зв'язаного оксипроліну, підраховували співвідношення білково-зв'язаного оксипроліну до вільного оксипроліну. Принцип методу визначення наведених показників полягає в такому: оксипролін окиснюють хлораміном, продукти його окиснення конденсують парадиметиламінобензалдегідом, при цьому утворюється хромоген червоного кольору [10].

Крім того, в сироватці крові визначали вміст глікозаміногліканів. Принцип методу полягає в такому: глікозаміноглікани сироватки крові осаджували етанолом, відокремлювали від білків трихлороцтовою кислотою та визначали за допомогою карбазольної реакції. Вміст глікозаміногліканів виражали через гексуронові кислоти [10].

Оцінку вірогідності відмінностей у досліджуваних групах проводили за допомогою пакета статистичних програм "Statistica 5.5".

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що у здорових людей із фенотипом гаптоглобіну 1-1, 2-1, 2-2 метаболізм біополімерів сполучної тканини майже однаковий (таблиця). Не виявлено статистично вірогідних відмінностей вмісту в сироватці крові вільного, пептидно-зв'язаного та білково-зв'язаного оксипроліну. Однаковим є співвідношення вмісту в сироватці крові білково-зв'язаного оксипроліну до вільного оксипроліну (див. таблицю), тобто рівновага між біосинтезом біополімерів колагенових волокон сполучної тканини та їх розпадом у донорів із різним фенотипом гаптоглобіну знаходиться на одному рівні. Те саме можна сказати і про обмін основної речовини сполучної тканини, адже у донорів із фенотипом гаптоглобіну 1-1, 2-1 і 2-2 сироватка крові містить однакову кількість гексуронових кислот.

На підставі отриманих даних можна припустити відсутність зв'язку між фенотипом гап-

тоглобіну і метаболізмом біополімерів сполучної тканини. Але цьому суперечать відомості про те, що гаптоглобін здатен зменшувати інтенсивність деструктивних процесів у сполучній тканині, брати участь у її репарації [5; 11]. Про існування зв'язку опосередковано свідчать і дані, отримані у нашій попередній роботі [4], про різне виявлення фенотипу гаптоглобіну у хворих на спайкову хворобу очеревини. Отже, можна припустити кілька варіантів взаємодії гаптоглобін — сполучна тканина.

Можливо, за фізіологічних умов вплив гаптоглобіну на метаболізм сполучної тканини незначний, внаслідок чого його не вдається визначити методами, що застосовувалися. Не виключено, що за фізіологічних умов усі фенотипи гаптоглобіну якісно однаково впливають на метаболізм сполучної тканини, внаслідок чого ми не виявили відмінностей. Нарешті, різниця у впливі гаптоглобіну на метаболізм стає відчутною лише за патологічних умов, коли він, залежно від фенотипу, з різною потужністю бере участь у репарації сполучної тканини та дезінтоксикації продуктів її розпаду. Отримати відповідь можна при дослідженні особливостей метаболізму біополімерів сполучної тканини у людей з різним фенотипом гаптоглобіну за патологічних умов, зокрема при спайковій хворобі очеревини.

Отже, за фізіологічних умов у людей із фенотипами гаптоглобіну 1-1, 2-1, 2-2 відсутні відмінності у метаболізмі біополімерів сполучної тканини.

Перспективи подальших досліджень

Потрібно дослідити взаємозв'язок між типом гаптоглобіну і порушеннями метаболізму біополімерів сполучної тканини у пацієнтів зі спайковою хворобою очеревини, що створить умови для розробки методів прогнозування та цілеспрямованої профілактики спайкової хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воробьев А. А., Бебуришвили А. Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. — Волгоград: Гос. учреждение «Издатель», 2001. — 240 с.

Таблиця

Вміст продуктів обміну біополімерів сполучної тканини в сироватці крові донорів із різним фенотипом гаптоглобіну, $M \pm m$, мкмоль/л

Фенотип гаптоглобіну, n=15	Оксипролін			Співвідношення БЗО/ВО	Гексуронові кислоти
	Вільний (ВО)	Пептидно-зв'язаний	Білково-зв'язаний (БЗО)		
1-1	12,30±0,39	8,40±0,27	43,4±1,3	3,55±0,15	37,4±1,8
2-1	11,40±0,43	8,90±0,30	42,1±1,4	3,67±0,14	36,9±1,7
2-2	12,50±0,46	7,90±0,33	42,7±1,2	3,44±0,12	37,3±1,9

Примітка. Відмінності показників у всіх групах порівняння статистично невірогідні.

2. Лачинский В. И. Патогенетические механизмы развития спаечного процесса у гинекологических больных и его послеоперационная профилактика на основе анализа фенотипа ацетилирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995. — 28 с.

3. Вансович В. С. Значення спадкової схильності у виникненні спайкової хвороби очеревини // Вісник пробл. біол. і медицини. — 2005. — № 4. — С. 18-21.

4. Вансович В. С., Напханюк В. К. Розподіл фенотипів гаптоглобіну у пацієнтів зі спайковою хворобою очеревини // Интеграт. антропология. — 2005. — № 1-2. — С. 41-43.

5. Логинов А. С., Крель П. Е., Гинтер Е. К. Частота фенотипов гаптоглобина у больных с хроническими активными заболеваниями печени // Терапевт. архив. — 1980. — № 7. — С. 43-46.

6. Клиническое руководство по лабораторным тестам / Под ред. Н. У. Тица. — М.: ЮНИМЕД-прес, 2003. — 960 с.

7. Davis B. G. Disc electrophoresis – II. Method and application to human serum proteins // Annals New York Academy of Sciences. — 1964. — Vol. 121. — P. 404-427.

8. Осина Н. А. Унификация результатов электрофореза белков сыворотки крови в полиакриламидном геле // Лабор. дело. — 1982. — № 8. — С. 463-466.

9. Маурер Г. Диск-электрофорез. — М.: Мир, 1971. — 247 с.

10. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани / П. Н. Шараев, В. Н. Пишков, О. Н. Зубарев и др. — Ижевск: Ижев. гос. мед. ин-т, 1990. — 14 с.

11. Фенотипы гаптоглобина при спондилоартритах и у здоровых людей / Т. С. Солиев, К. Р. Арифжанов, Д. А. Набиева, Х. Т. Мирахмедова // Клини. лабор. диагностика. — 2002. — № 4. — С. 41-42.

*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 612.014.482.4/575.322:547.747

С. А. Шнайдер

ВМІСТ ОКСИПРОЛІНУ В АЛЬВЕОЛЯРНОМУ ВІДРОСТКУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ, ПОПЕРЕДНИКИ ЯКИХ БУЛИ ОПРОМІНЕНІ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612.014.482.4/575.322:547.747

С. А. Шнайдер

СОДЕРЖАНИЕ ОКСИПРОЛИНА В АЛЬВЕОЛЯРНОМ ОТРОСТКЕ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА, ПРЕДШЕСТВЕННИКИ КОТОРЫХ БЫЛИ ОБЛУЧЕНЫ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В результате проведенных исследований установлено, что в условиях физиологического постнатального онтогенеза в альвеолярном отростке крыс, начиная с двухдневного возраста по двенадцатимесячный, происходило неуклонное повышение содержания оксипролина, после чего его уровень снижался в 1,7 раза. У животных поколения F1, полученного от облученных перед спариванием самцов и самок, содержание оксипролина в альвеолярном отростке всех возрастных групп было резко снижено. Сделано предположение, что у этих животных снижение уровня оксипролина является признаком нарушения синтеза коллагена.

Ключевые слова: γ -облучение, онтогенез, альвеолярный отросток, оксипролин.

UDC 612.014.482.4/575.322:547.747

S. A. Schnaider

THE CONTENTS OF OXIPROLIN IN AN ALVEOLAR PROCESS OF DIFFERENT AGE RATS FROM IRRADIATED PREDECESSORS

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

As a result of the carried out researches it is established, that under conditions of physiological postnatal ontogenesis in an alveolar process of rats from 2-day to 12-month age there was a steady increase in oxiprolin contents, then its level was reduced 1.7 times. At animals of generation F1 from irradiated before pairing male and female the oxiprolin contents in an alveolar process of all age groups has been sharply reduced. The assumption is made, that these animals had a decrease in the oxiprolin level which is an attribute of collagen synthesis disorders.

Key words: γ -irradiation, ontogenesis, an alveolar process, oxiprolin.

Сьогодні встановлено, що кількість осіб в Україні, що в тій чи іншій мірі постраждали в результаті аварії на Чорнобильській АЕС, становить близько 5 млн, із них — понад 350 тис. дітей [1]. Неприятлива екологічна ситуація, яка склалася в державі у зв'язку з радіонуклідним забрудненням значних територій, призвела до росту частоти соматичної патології серед ліквідаторів і населення, що проживає у зоні жорсткого радіаційного контролю [2]. При цьому необхідно наголосити, що одне з провідних місць посідає патологія шлунково-кишкового тракту, яка, як відомо [3], є однією з радіочутливих систем організму. Встановлено, що за умов тривалого впливу невеликих доз γ -опромінення у шлунково-кишковому тракті спостерігається широкий спектр морфофункціональ-

них зрушень, на фоні яких виявляються яскраво виражені зміни у ротовій порожнині [4]. Крім цього, встановлено [1], що тривале γ -опромінення призводить до поширення соматичної патології не тільки при безпосередній дії на індивідуум, але й викликає цілу низку змін у розвитку зрушень в організмі наступних поколінь. Саме ця проблема є однією з найбільш актуальних не тільки в медичному, але і соціальному аспекті. На жаль, у доступній літературі практично відсутні дані, які б торкалися розкриття механізмів можливих змін у структурах ротової порожнини покоління F1, отриманого від опромінених попередників.

Мета роботи — з'ясувати особливості змін вмісту оксипроліну в альвеолярному відростку щурів різного віку, отриманих від γ -опромінених сумарною дозою 1,0 Гр самців і самок.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 100 щурах лінії Вістар, отриманих від γ -опромінених сумарною дозою 1,0 Гр самців і самок. Залежно від віку всіх тварин було поділено на такі групи: 1) 2-денні шурята (n=20); 2) 2-тижневі шурята (n=20); 3) 1-місячні щури (n=20); 4) 3-місячні щури (n=10); 5) 6-місячні щури (n=10); 6) 12-місячні щури (n=10); 7) 24-місячні щури (n=10). Кожній експериментальній групі тварин відповідав одновіковий контроль. Тварин утримували в стандартних умовах віварію Одеського державного медичного університету. Опромінення самців і самок проводили на базі Одеського обласного онкодиспансеру, для чого використовували телегаммаустановку «Агат» ^{60}Co , за таких технічних умов: $\text{Pa}=107$ рад/хв; поле 20×20 , ВПД = 75 см; разова доза 0,1 Гр; час експозиції — 6 с; інтервал між опроміненнями — 72 год; кількість повторень — 10. Спарювання самців і самок проводили через 12 діб після завершення опромінення.

Експериментальних тварин під ефірним наркозом декапітували, після чого проводили виділення альвеолярного відростка, який подрібнювали у фарфоровій ступці з кварцовим піском, додаючи дистильовану воду з розрахунку 1,0 мл на 20 мг сирової тканини. Вміст оксипроліну визначали після гідролізу білків соляною кислотою за інтенсивністю кольорової реакції з диметиламінобензальдегідом [5]. Отримані результати досліджень були оброблені за допомогою статистичного методу з використанням програми «Статистика-2003» (Росія).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено (таблиця), що в альвеолярному відростку інтактних тварин виявлялися різні показники вмісту оксипроліну. Так, наприклад, найнижчий вміст оксипроліну спостерігався у

Таблиця

Вміст оксипроліну в альвеолярному відростку в онтогенезі покоління F1 щурів, отриманих від радіаційно уражених самців і самок, $\text{M} \pm \text{m}$; нмоль/л

Вік тварин	Вміст оксипроліну	
	Контроль	Експеримент
2 дні, n=20	1,90 \pm 0,07	1,50 \pm 0,09
2 тиж, n=20	2,30 \pm 0,09	1,30 \pm 0,05
1 міс, n=20	4,00 \pm 0,08	2,50 \pm 0,06
3 міс, n=10	5,3 \pm 0,2	3,5 \pm 0,1
6 міс, n=10	5,4 \pm 0,3	1,90 \pm 0,06
12 міс, n=10	8,2 \pm 0,5	1,70 \pm 0,05
24 міс, n=10	4,7 \pm 0,3	0,90 \pm 0,02

Примітка. $P < 0,05$ у всіх випадках щодо одновікового контролю.

2-денних шурят, тимчасом як у 2-тижневих тварин він зростав відносно попередніх на 21,1 %. У альвеолярному відростку 1-місячних інтактних шурят вміст оксипроліну переважав аналогічні значення 2-денних і 2-тижневих тварин відповідно у 2 і 1,7 разу. Таке неухильне зростання вмісту оксипроліну спостерігалось до 12-місячного віку, показники якого переважали аналогічні у 2-денних шурят у 4,3 разу. У 24-місячних інтактних тварин вміст оксипроліну знижувався в 1,7 разу порівняно з показниками 12-місячних і майже не відрізнявся від рівня 3- і 6-місячних щурів. Зіставляючи отримані результати наших досліджень з існуючими літературними даними [6], ми дійшли висновку, що виявлені зміни вмісту оксипроліну в альвеолярному відростку інтактних тварин характеризують виразність метаболічних процесів залежно від етапу онтогенезу.

Досить істотне відхилення від показників вмісту оксипроліну в альвеолярному відростку інтактних тварин мали щури, отримані від самців і самок, які перед спарюванням зазнали тривалого впливу тотального γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр. При цьому вміст оксипроліну в альвеолярному відростку 2-денних шурят був нижчим від аналогічних значень одновікового контролю на 19,7 %. Вміст оксипроліну в альвеолярному відростку 2-тижневих шурят був нижчим від одновікового на 39,4 % і на 13,4 %, ніж у 2-денних тварин. Отже, наведені вище результати досліджень свідчать, що навіть у ранньому постнатальному періоді у тварин, попередники яких перед спарюванням зазнали тривалого γ -опромінення, спостерігалися досить істотні відхилення метаболічних процесів, зокрема в сполучній тканині. При подальших дослідженнях були виявлені ще більш значні зміни вмісту оксипроліну в альвеолярному відростку. Так, наприклад, вміст оксипроліну в альвеолярному відростку 1-місячних тварин, попередники яких зазнали впливу іонізуючої радіації, був нижчим за рівень одновікового контролю на 36,7 %, але водночас переважав показники щурів попередньої вікової групи на 92,3 %. При порівнянні аналогічних змін вмісту оксипроліну в інтактних тварин виявилось, що інтенсивність збільшення його кількості у щурів, отриманих від опромінених самців і самок, в інтервалі між 14-м і 30-м днем життя є вищою на 18,4 %. На відміну від інтактних тварин максимальні показники вмісту оксипроліну в альвеолярному відростку спостерігались у 3-місячних тварин, попередники яких були опромінені, водночас він залишався нижчим за одновіковий контроль на 33,3 %. Починаючи з 6-місячного віку в альвеолярному відростку тварин, попередники яких зазнали негативного впливу γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр, спостерігалось неухильне зниження вмісту ок-

сипроліну не тільки щодо показників одновікового контролю, але і стосовно показників попередніх вікових груп. При цьому мінімальні значення вмісту оксипроліну виявлені в альвеолярному відростку 24-місячних тварин, рівень якого був нижчим від показників 2-денних щурів у 1,7 разу.

Отже, наведені вище результати експериментальних досліджень свідчать про те, що тривалі γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр самців і самок перед спарюванням призводить до досить істотних зрушень вмісту оксипроліну в альвеолярному відростку щурів наступного покоління на всіх етапах постнатального онтогенезу.

Враховуючи складну екологічну ситуацію в Україні, подібні дослідження є дуже важливими не тільки для розкриття механізмів виникнення вад розвитку, але і щодо розробки питань їх завчасної профілактики, що повинно відіграти значну роль у збереженні генофонду.

Висновки

1. За умов фізіологічного перебігу постнатального онтогенезу вміст оксипроліну в альвеолярному відростку, починаючи з 2-денного віку, неухильно зростає і досягає максимальних значень у 12-місячних щурів, після чого відбувалося його різке зниження.

2. У тварин, отриманих від самців і самок, які перед спарюванням зазнали тривалої дії тотального γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр, на всіх етапах їх постнатального онтогенезу в альвеолярному відростку спостерігалося різке зниження вмісту оксипроліну, що є ознакою порушень синтезу колагену.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нефедов И. Ю., Нефедов И. Ю., Палюга Г. Ф. Генетические последствия облучения одного или обоих родителей // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 133-136.

2. Роль антиоксидантного статуса в формировании последствий биологического действия низкочастотного излучения в малых дозах / А. И. Шишкина, Е. В. Кушнарера, О. Ф. Беспалько, Н. В. Полякова // Там же. — 2000. — Т. 40, № 2. — С. 162-167.

3. Влияние длительного потребления с пищей цианитов на выживаемость и компенсаторные реакции кишечника у мышей разного возраста после облучения / Н. А. Кривова, Т. А. Лаптева, М. И. Селиванова и др. // Там же. — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 157-164.

4. Велигоря И. Е. Сравнительная характеристика показателей минерального обмена в крови и слюне при воздействии на организм повреждающих факторов // Вісник стоматології. — 1999. — № 3. — С. 12-13.

5. Зайдес А. Л., Михайлова А. Н., Пусленко О. И. Модифицированный метод определения оксипролина // Биохимия. — 1964. — Т. 29, № 31. — С. 5-7.

6. Быков В. Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека. — СПб.: Спец. литература, 1998. — 248 с.

УДК 618.33-001.8-02:616-055.26-056.257

Н. М. Рожковська, д-р мед. наук, проф.,
В. О. Ситнікова, канд. мед. наук, доц.,
Альтавель Хала Ахмед

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ГІПОКСІЇ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.33-001.8-02:616-055.26-056.257

Н. Н. Рожковская, В. А. Ситникова, Альтавель Хала Ахмед
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ГИПОКСИИ ПЛОДА
У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Проведен анализ течения гестационного периода и состояния новорожденных у 100 беременных с ожирением (основная группа) и 30 беременных с нормальной массой тела (контроль). Течение беременности и родов у женщин с ожирением было осложненным по сравнению с контролем угрозой прерывания беременности (33,0 %), преэклампсией (70 %), задержкой внутриутробного развития плода (23 %), макросомией плода (12 %), внутриутробной гипоксией в 28 % случаев, слабостью родовой деятельности. Кесарево сечение проведено в 29 % случаев в основной группе против 6,7 % в контроле. Инфекционные осложнения послеродового периода (эндометрит, серома) наблюдали лишь в основной группе. Осложнения периода адаптации новорожденных имели место в каждом третьем случае, неонатальная смерть плода — в 3 случаях в основной группе.

Ключевые слова: беременность, гипоксия плода, ожирение, плацента, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода.

UDC 618.33-001.8-02:616-055.26-056.257

N. M. Rozhkovska, V. O. Sitnikova, Altavel Hala Ahmed
CLINICAL-MORPHOLOGIC CAUSES OF FETAL HYPOXIA IN PREGNANT WOMEN
WITH OBESITY

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The analysis of gestational and neonatal period is conducted in 100 pregnant with obesity (basic group) and 30 pregnant with normal weight (control group).

The pregnancy and births in women with obesity was complicated as compared to the control group by a threatening abortion (33 %), preeclampsia (70 %), by the intrauterine growth restriction of fetus (IUGR) (23 %), fetal macrosomia (12 %), fetal hypoxia in 28 % cases, by the hypotonic dysfunction of labor. Cesarean section was performed in 29 % of cases in a basic group as against 6.7 % in the control. Infectious complications of the postpartum period (endometritis, seroma) were observed in a basic group only. There were complications of the adaptation period of newborn in every third case, neonatal death — in 3 cases in a basic group.

Key words: pregnancy, fetal hypoxia, obesity, placenta, preeclampsia, intrauterine growth restriction of fetus.

Вступ

Ожиріння — одне з найрозповсюдженіших порушень обміну речовин. В економічно розвинених країнах його частота — 20–50 %. Серед вагітних ця патологія становить від 15,5 до 26,9 % [15].

Ожиріння несприятливо впливає на функціонування різних органів і систем організму, підвищує ризик патологічного перебігу вагітності,

пологів, післяпологового періоду, збільшує частоту народження дітей із фетопатіями, веде до підвищення перинатальної захворюваності й смертності [1–3; 5–10; 12–15].

За даними літератури, ускладнення перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням спричинюють підвищення перинатальної захворюваності в 2–4 рази порівняно з жінками з нормальною масою тіла. Загроза внутрішньоутробної гіпоксії плода у вагітних з ожирінням

спостерігається в 4,1 разу частіше, а асфіксія новонароджених — у 6,4 разу частіше, ніж у жінок із нормальною масою тіла. Умови внутрішньоутробного розвитку впливають на адаптаційні можливості новонароджених. Дизадаптаційний синдром спостерігається у новонароджених від породілей з ожирінням у 10,1 разу частіше, ніж у новонароджених від матерів з нормальною масою тіла [13; 14].

Згідно з даними деяких дослідників, аліментарно-конституційне ожиріння поєднується з гіпертонічною хворобою та пізнім гестозом, що є значною загрозою для здоров'я і життя матері, плода і новонародженого. Пізній гестоз вагітних розвивається в середньому у 40 % повних жінок, гіпертонічна хвороба є причиною його розвитку у 36–85 % вагітних, а при асоціації обох патологій вагітність ускладнюється пізнім гестозом у 100 % спостережень [10].

Мета роботи — визначити можливі патогенетичні механізми зміни стану фетоплацентарного комплексу при гіпоксії плода й затримці внутрішньоутробного розвитку при ожирінні вагітних.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз перебігу гестаційного періоду і стану новонароджених у 100 вагітних з ожирінням (основна група) та 30 вагітних із нормальною масою тіла. Всіх вагітних обстежували загальноклінічними і лабораторними методами, визначали масу тіла, зріст, індекс маси тіла (відношення маси тіла у кілограмах до зросту в метрах квадратних) та індекс Кетле (відношення маси тіла у кілограмах до зросту в метрах). Вагітних основної групи поділили на підгрупи залежно від ступеня ожиріння. При індексі маси тіла (ІМТ) 30–34,9 кг/м² діагностували ожиріння I ступеня, при ІМТ 35–39,9 — ожиріння II ступеня, при ІМТ 40 і більше — ожиріння III ступеня.

Оцінку стану фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою клінічних, біофізичних (ультрасонографія, біофізичний профіль плода, кардіотокографія), біохімічних (дослідження рівня гормонів фетоплацентарного комплексу імуноферментним методом) та морфологічних методів.

Обстежено 100 послідів вагітних: 20 послідів жінок із неускладненим перебігом вагітності (контроль), 30 послідів — з ожирінням вагітних із гіпоксією плода і затримкою внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) і 30 послідів — з ожирінням вагітних у поєднанні з гестозом при гіпоксії плода і ЗВУР, 20 послідів — з ожирінням вагітних у поєднанні з гестозом і гіпертонічною хворобою при гіпоксії плода і ЗВУР.

Посліди досліджувалися за методикою А. П. Мілованова і А. І. Брусиловського в модифікації К. П. Калашникової (1986). Шматочки

тканини забарвлювалися гематоксиліном і еозином, колагенові волокна — за ван Гізоном, фібрин — за Шуєніновим, глікопротеїди — реактивом Шиффа, глікозаміноглікани — толудиноним блакитним із відповідним контролем, аргірофільні волокна — за Футом.

Результати дослідження та їх обговорення

Перебіг вагітності у жінок з ожирінням був ускладнений порівняно з таким у контролі. Так, загроза переривання вагітності мала місце в кожному третьому випадку (33,0 %), у контролі — лише у 16,7 % жінок. Розвиток прееклампсії спостерігався у 70 % жінок проти 6,7 % у контролі. Гестоз у вагітних з ожирінням II–III ступеня мав тенденцію до раннього початку, тривалого перебігу, стійкості до лікувальних заходів. Тенденція до переносування вагітності спостерігалася в 7 випадках проти 1 у контролі (3,3 %).

Макросомія плода, за даними ультрасонографії, мала місце в 12 випадках проти 2 у контролі, ЗВУР плода — в 23 (23 %) випадках. Гіпоксія плода, за даними кардіотокографії та біофізичного профілю плода, спостерігалась у 28 % випадків в основній групі проти 6,7 % у контролі.

Пологи в основній групі частіше ускладнювалися слабкістю пологової діяльності (у кожній третій жінки), причому частота аномалій пологів корелювала зі ступенем ожиріння. Кесарів розтин проведено 29 вагітним (29,6 %) проти 3 пацієток у контролі (6,7 %). Найчастішими показаннями до кесаревого розтину були слабкість пологової діяльності, макросомія плода у поєднанні з гіпоксією, прееклампсія.

Ускладнення післяпологового періоду в основній групі включали субінволюцію матки, ендометрит, серому післяопераційного рубця. В контролі спостерігали лише субінволюцію матки у 2 випадках.

Перебіг періоду новонародженості був ускладнений симптомом збудження або пригнічення центральної нервової системи, іншими порушеннями адаптаційних реакцій у кожному третьому випадку в основній групі й лише в 10 % у контролі. Рання неонатальна смерть плода зі ЗВУР настала в 4 випадках в основній групі.

При обстеженні плацент у жінок з ожирінням спостерігали ворсинчастий хоріон із нерівномірним кровонаповненням, з осередковими крововиливами в струму ворсинок і міжворсинчастий простір. Виражена гіперплазія ворсинок і капілярів у них з утворенням синцитіокапілярних мембран (СКМ). Функціонально активні синцитіальні вузли визначаються в значно більшій кількості, ніж функціонально неактивні вузли. При поєднанні з гестозом спостерігаються осередки термінальних ворсинок без утворення СКМ зі значною дистанцією між капі-

лярами і мембраною трофобласта — дисоційований розвиток котиледонів як форма відносної незрілості плаценти. Строма ворсинок вміщує колагенові волокна різної товщини. Аргірофільні волокна місцями фрагментовані. Визначається нерівномірний розподіл ШИК-позитивних речовин при ожирінні та в поєднанні з гестозом (рис. 1). У вартонових драглях і в осередках дистрофічно змінених ворсинок визначається реакція метахромазії.

При порівнянні плацент другої групи спостереження з першою виявляється більша кількість інфарктів ворсинок. Плаценти обох груп вміщують осередки звапніння в децидуальній пластинці, функціонально неактивних синцитіальних вузлах, в інфарктах і ворсинках із дистрофічно зміненою стромою.

Циркуляторні порушення в другій групі спостереження супроводжуються формуванням тромбів у міжворсинчастому просторі.

У третій групі спостереження визначаються великі осередки тромбоутворення в міжворсинчастому просторі (рис. 2), тромбоутворення спостерігається в судинах середніх і великих ворсинок. У капілярах термінальних ворсинок визначається осередкова проліферація ендотелію, крайове стояння лейкоцитів, стаз. У судинах ворсинок середнього калібру — плазматичне просякнення, гіаліноз. Фібриноїд обгортає ворсинки або склеює їх.

Одна з сучасних теорій гестозу пояснює його розвиток гіпоксією в тканинах матково-плацентарного комплексу на фоні розладу кровообігу, що викликає осередкове ушкодження ендотелію, яке через деякий час набуває генералізованого характеру. Зміні ендотелію в розвитку гестозу сьогодні надають суттєвого значення [4; 11].

Якщо брати до уваги механізм розвитку пізнього гестозу, який пов'язаний з ушкодженням судин і циркуляторними змінами, а також порушення стінок судин при гіпертонічній хворобі,

можна дійти висновку, що є деякі загальні патогенетичні ланки наведених патологічних процесів. Така думка була висловлена деякими дослідниками [10].

Згідно з даними літератури, гіпертонічну хворобу розглядають як стан дисфункції ендотелію, що супроводжується констрикцією гладеньких м'язів судин, збільшенням опору виходу лівого шлуночка та схильністю до атеросклерозу. Разом із тим ожиріння є одним із патогенетичних факторів гіпертонічної хвороби, можливо, також пов'язаним із виникненням дисфункції ендотелію [10].

Висновки

Отже, існують загальні механізми розвитку гіпертонічної хвороби, гестозу, та можливо, ожиріння, які сприяють виникненню циркуляторних розладів в організмі хворої жінки, є причиною гіпоксії плода і новонародженого циркуляторного характеру. Плацентарна недостатність, яка формується при названій патології може бути відносною (компенсованою і субкомпенсованою) й абсолютною.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з клініко-морфологічним, клініко-генетичним аналізом перинатальних наслідків у пацієнток з ожирінням та поєднаною прееклампсією, гіпоксією та ЗВУР плода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аметов А. С. Ожирение — эпидемия XXI века // Терапевт. архив. — 2002. — № 10. — С. 5-7.
2. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г. Ожирение // Междунар. мед. журнал. — 2000. — № 1. — С. 90-93.
3. Гребова Л. П., Дмитриева Н. В. Морфологический подход при оценке физического развития детей, рожденных матерями с конституционально-экзогенным ожирением // Педиатрия. — 1998. — № 5. — С. 85-87.
4. Грищенко В. И., Щербина Н. А., Липко О. П. Этиопатогенез позднего гестоза // Междунар. мед. журнал. — 2000. — № 4. — С. 59-62.

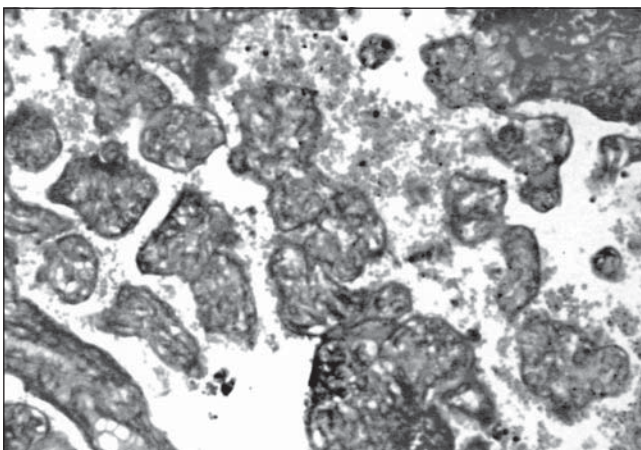


Рис. 1. Нерівномірний розподіл ШИК-позитивних речовин в епітелії та стромі ворсинок. ШИК-реакція. × 120

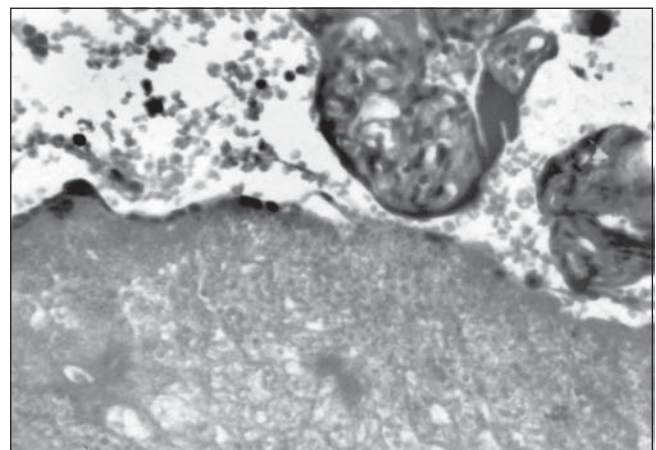


Рис. 2. Тромб міжворсинчастого простору. Забарвлення гематоксилін-еозин. × 120

5. Проблема ожиріння в Україні / Н. В. Давиденко, І. П. Смирнова, І. М. Горбась, О. О. Кваша // Журнал практ. лікаря. — 2002. — № 1. — С. 81-85.

6. Изучение некоторых показателей иммунного статуса и состояния клеточных мембран у беременных с ожирением / И. Г. Зорин, Л. П. Бакулева, А. А. Нестерова и др. // Акушерство и гинекология. — 1993. — № 4. — С. 50-51.

7. Кан Н. И., Каримова Д. Ф. Сравнительные аспекты течения беременности и родов у женщин с ожирением // Проблемы беременности. — 2001. — № 4. — С. 26-29.

8. Дисфункція ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням / В. Г. Лизогуб, Н. М. Гула, Ж. А. Хоменко та ін. // Лікар. справа. — 2003. — № 1. — С. 30-32.

9. Прилепская В. Н. Ожирение в практике акушера-гинеколога // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 5. — С. 59-61.

10. Расуль-Заде Ю. Г., Шехтман М. М. Клинические особенности позднего токсикоза у беременных с ожирением,

сочетающимся с гипертонической болезнью // Терапевт. архив. — 1997. — № 10. — С. 61-63.

11. Савельева Г. М., Шалина Р. И. Гестоз в современном акушерстве // Междунар. мед. журнал. — 2000. — № 1. — С. 50-53.

12. Савельева Л. Современные подходы к лечению ожирения // Врач. — 2000. — № 12. — С. 12-14.

13. Сенчук А. Я., Цапенко Т. В., Слободяник О. Я. Кардиотокографическое исследование плода у беременных с алиментарно-конституционным ожирением // Проблемы медицины. — 1999. — № 4. — С. 36-37.

14. Сенчук А. Я., Цапенко Т. В., Слободяник О. Я. Біофізичний профіль плода у вагітних з аліментарно-конституційним ожирінням // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 1. — С. 90-92.

15. Чернуха Е. А., Чернуха Г. В. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. — 1992. — № 1. — С. 68-73.

*Предплатуйте
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 615.015

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

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

ТИЛОРОН: ПРОФИЛЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ. I. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

УДК 615.015

Т. О. Філіпова, М. Я. Головенко

ТИЛОРОН: ПРОФІЛЬ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ.

I. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

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

Огляд присвячений узагальненню даних щодо біологічної активності (індукція інтерферону, антимікробна та протипухлинна дія, імуномодуючі та протизапальні властивості), фармакокінетики та механізмів дії тилорону.

Ключові слова: тилорон, біологічна активність, механізми дії.

UDC 615.015

T. O. Philippova, N. Ya. Golovenko

TILOPHONE: PROFILE OF BIOLOGICAL ACTIVITY

I. PHARMACOLOGY

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

The review generalizes the data on biological activity (interferon induction, antimicrobial and antitumor activity, immunomodulatory and antiinflammatory properties), pharmacokinetics and mechanisms the tilorone action.

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

Тилорон гидрохлорид был синтезирован 35 лет назад американскими химиками [1]. Интенсивное изучение его биологических свойств началось в 1970 г. Первые исследования обнаружили у данного соединения достаточно широкий спектр фармакологической активности: противоопухолевую и антивирусную, способность индуцировать образование эндогенного интерферона и оказывать иммуномодулирующее действие [2; 3]. Столь необычное на тот момент сочетание свойств стимулировало изучение препарата во многих странах. В СССР тилорон был синтезирован в 1975 г. в Физико-химическом институте АН УССР под руководством акад. А. В. Богатского [4; 5]. Сначала фармакологические исследования проводились в Одессе (ФХИ, Одесский университет им. И. И. Мечникова) и Киеве (Институт проблем онкологии АН УССР), а затем к ним подключились ученые и врачи Москвы, Ленинграда и Ташкента. Отечественный препарат получил название «Амиксин» и с 1997 г. разрешен к применению в клинике в качестве интерферониндуцирующего, противовирусного и иммуномо-

дулирующего средства. В настоящее время накоплен достаточно большой опыт его практического использования с лечебной и профилактической целью. Однако фармацевтам, медикам, молодым исследователям известны далеко не все имеющиеся данные о биологических свойствах и механизмах действия препарата. Поэтому цель настоящего обзора — обобщение данных, имеющихся в литературе, и результатов собственных исследований тилорона.

Индукция интерферона. Тилорон — первый синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона (ИФ), эффективный при пероральном применении. Появление в сыворотке мышей интерферона после введения тилорона первыми наблюдали Майер и Крюгер [6], а затем в работах многих исследователей были изучены особенности его индукции *in vivo* и *in vitro* [2; 7–10]. Было обнаружено, что однократная доза вызывает образование у животных ИФ I типа (разновидности α и β), титры которого в определенных пределах пропорциональны дозе индуктора. Благодаря использованию циклогексимида, ингибитора белкового синтеза,

было доказано, что интерферон синтезируется в организме *de novo*. Введение циклогексимида в дозе 60 мг/кг через 1 ч после тилорона предотвращало появление этого цитокина в сыворотке животных [7]. В работах З. В. Ермольевой была обнаружена связь индукции интерферона со способом введения: при пероральном поступлении ИФ уже через 3 ч появляется в тонком кишечнике, а его максимальные титры наблюдаются через 18–24 ч и достигают 5000 Ед/мл [8]. При этом в сыворотке уровень интерферона составляет только 320–640 Ед/мл. После внутрибрюшинного введения тилорона максимальные концентрации ИФ (~5000 Ед/мл) обнаруживались в структурах центральной нервной системы. Интерферон образуется также в лимфоидных органах, в частности, в селезенке и лимфоузлах. После однократного введения препарата ИФ определяется в сыворотке в течение 48–72 ч, в связи с чем тилорон относят к индукторам «позднего» интерферона [9]. Тилорон также индуцирует синтез γ -интерферона Т-лимфоцитами и НК-клетками. В культуре лимфоцитов периферической крови человека тилорон активировал синтез α - и β -ИФ в соотношении 3:1.

Исследования, проведенные в группе из 25 здоровых людей, принимавших «Амиксин» по 1 таблетке один раз в неделю, позволили установить, что уже через сутки после первого приема препарата уровень ИФ в сыворотке возрастает более чем втрое, а через 3 нед — примерно в 10 раз [10]. Эти данные позволили рекомендовать препарат для профилактического применения в периоды вспышек острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа.

Кроме интерферона, тилорон индуцирует синтез и появление в сыворотке фактора, подавляющего миграцию макрофагов [11].

Антивирусная активность. Тилорон эффективен в отношении широкого круга ДНК-содержащих (герпесвирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр) и РНК-содержащих (ортомиксовирусы, пикорнавирусы, рабдовирусы, ретровирусы, тогавирусы) вирусов. Уже в первых работах была показана способность тилорона защищать экспериментальных животных от гибели или развития заболевания при заражении вирусами везикулярного стоматита, энцефаломиокардита, оспы, гриппа, лейкемии Фрейнда, вирусом лесов Семлики [2; 3; 6; 12]. Препарат, введенный за 19 ч до заражения, полностью предотвращал гибель мышей, которым внутричерепально или подкожно вводили 6 ЛД₅₀ CVS вируса бешенства. Защитный эффект тилорона (250 мг/кг перорально) был продемонстрирован при экспериментальном энцефалите мышей после введения 80 ЛД₅₀ вируса [13].

В 90-е годы была показана способность тилорона предохранять от гибели и продлевать жизнь животных, зараженных буньявирусами, которые вызывают энцефалиты и различные лихорадки, в том числе и геморрагические [3].

Тилорон эффективно подавляет развитие многих вирусов, в том числе и онкогенных, в культурах клеток [14].

В клинике «Амиксин» успешно применяется при лечении вирусных гепатитов, герпесвирусных инфекций, вызванных вирусами простого герпеса I и II типов, для профилактики гриппа и других острых вирусных респираторных инфекций [3; 15].

Во многих случаях противовирусные эффекты тилорона коррелируют с титрами интерферона в сыворотке. Поэтому способность индуцировать эндогенный ИФ рассматривается как основной механизм антивирусной активности. Однако такая зависимость наблюдается не всегда. Уже в ранних исследованиях была обнаружена способность низких доз тилорона, не обеспечивавших появления интерферона в сыворотке, защищать мышей, зараженных ММ вирусом [16], а также прямая инактивация вируса герпеса при местном нанесении препарата на поврежденную кожу и глаза [2; 17]. Эти данные позволили предположить существование и других механизмов антивирусной активности тилорона, которые будут рассмотрены ниже.

Антимикробная активность. В исследованиях *in vivo* показана эффективность «Амиксина» при бактериальных и грибковых инфекциях экспериментальных животных. Так, его введение защищало мышей от летальных доз *Francisella tularensis*, повышало выживаемость при инфицировании сублетальными дозами *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium lepre* и *Salmonella enteritidis* [3; 18; 19]. Доказана эффективность тилорона при системных микозах, вызванных дрожжевыми (*Candida albicans*) и плесневыми (*Aspergillus*) грибами [3; 20]. Препарат повышает резистентность мышей к инфекции *Trypanosoma cruzi*. На модели экспериментальной хронической инфекции мышей, вызванной *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko*, нами показана способность препарата снижать летальность и ускорять очищение паренхиматозных органов животных от возбудителя [21]. В клинике «Амиксин» успешно используется в лечении хронического респираторного и урогенитального хламидиоза.

Антимикробная активность, наблюдаемая *in vivo*, в большинстве случаев, по-видимому, обусловлена иммуномодулирующими эффектами тилорона. Данных о его прямом воздействии на бактериальные клетки немного. Так, известно, что в концентрации 100 мкг/мл он предотвращает спорообразование у клеток

Bacillus subtilis, блокируя образование полифосфорилированных нуклеотидов [22]. В экспериментах с *Salmonella typhimurium* обнаружена способность тилорона элиминировать из бактерий разные плазмиды, в том числе и плазмиды, определяющие резистентность к антимикробным препаратам [23]. В наших исследованиях он снижал интенсивность роста *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko* в концентрациях 100 и 200 мкг/мл. В концентрации 50 мкг/мл тилорон не влиял на рост сальмонелл, но увеличивал их чувствительность к левомицетину [21].

Таким образом, тилорон — не только эффективное противовирусное средство, но и повышающее резистентность организма к инфекциям, вызываемым бактериями, грибами и простейшими.

Противоопухолевые свойства. В достаточно многочисленных исследованиях была показана способность тилорона даже при однократном введении повышать выживаемость и ингибировать метастазирование у мышей, которым внутривенно вводили клетки различных сингенных опухолей — индуцированных канцерогенами и ультрафиолетом, а также перевиваемых (меланома В16, лимфомы) [2]. Во всех случаях было зарегистрировано повышение активности естественных киллеров. Другой механизм действия тилорона был отмечен у крыс с асцитной опухолью Эрлиха. Ингибирование ее роста препаратом *in vivo* сопровождалось уменьшением поступления в опухолевые клетки глюкозы за счет снижения числа соответствующих переносчиков в плазматической мембране [24]. Противоопухолевое действие тилорона в отношении вирусиндуцированных опухолей связывают со способностью ингибировать вирусные ДНК-полимеразы [25].

В первых клинических исследованиях тилорон использовали в больших дозах как средство, непосредственно подавляющее рост опухоли. Суммарное количество препарата, полученное одним больным, в этом случае составляло 150–200 г [26]. Не удивительно, что у ряда пациентов отмечались побочные эффекты, которые заключались в жировом перерождении сетчатки. Эти результаты ослабили на некоторое время интерес к тилорону. Новым стимулом для дальнейшего исследования эффективности препарата при онкологических заболеваниях была идея об использовании его иммуномодулирующих свойств. Такой подход не требовал введения высоких доз тилорона и позволял достигнуть весьма интересных результатов. Большой вклад в реализацию этого направления внесли работы акад. Р. Е. Кавецкого и его сотрудников. Изучение активности тилорона в отношении ряда перевиваемых и индуцированных канцерогенами и вирусами опухолей показало, что в комбинации с противоопу-

холевыми препаратами он способствует более значительному торможению роста новообразований, снижает частоту и степень метастазирования, иногда полностью предотвращая его [27]. Кроме того, было обнаружено, что сочетанное с цитостатиками применение позволяет снизить их дозировки вдвое без изменения количественных характеристик противоопухолевого эффекта [28]. Учитывая высокую токсичность химиотерапевтических средств, сложно переоценить значение этой находки. В клинике положительные результаты наблюдались у больных с меланомой, раком молочной железы и почки; отмечалась остановка роста опухоли у пациентов с метастазами. Поскольку в то время препарат еще не был внедрен в практику, его ограниченные испытания были проведены, в соответствии с существующими тогда правилами, у больных со злокачественными новообразованиями IV стадии. Тилорон также уменьшал выраженность побочных эффектов лучевой терапии, а при введении больным перед оперативным вмешательством обеспечивал более быстрое заживление ран, предотвращал метастазирование и развитие инфекций [28]. Радиопротекторное действие отмечено и при облучении здоровых животных рентгеновскими и гамма-лучами [29].

Иммуномодулирующие свойства. В многочисленных работах описана способность тилорона влиять на разные иммунные реакции [2; 3]. В 70-е годы было обнаружено стимулирующее действие тилорона на первичный и вторичный гуморальный ответ. Он усиливал продукцию иммуноглобулинов разных классов (М, G, А) после однократного введения накануне или одновременно с иммунизацией. Интенсивность гуморальных реакций возрастала под влиянием тилорона при иммунизации животных как тимусзависимыми (эритроциты барана), так и тимуснезависимыми (эндотоксин *E. coli*) антигенами. Важно отметить, что иммуномодулирующая активность препарата особенно ярко проявляется на фоне иммунодепрессивных состояний, вызванных разными причинами: введением иммунодепрессантов и канцерогенов, облучением, стрессом, оперативным вмешательством, чрезмерными физическими нагрузками [30; 31].

Вместе с тем, тилорон подавляет реакции клеточного иммунитета туберкулинового типа [31; 32]. С этой способностью связывают его эффективность при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите и ревматоидном артрите. Считается, что снижение интенсивности иммунного ответа, протекающего по типу реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), обусловлено активацией Т-лимфоцитов супрессоров, поскольку тилорон не влиял на генерацию клеток-эффекторов ГЗТ, но изменял некоторые их свойства, в частности, спо-

способность к циркуляции. Кроме того, препарат пролонгировал выживаемость кожных трансплантатов у мышей, крыс и собак [33]. Таким образом, тилорон был первым лекарственным средством, у которого была обнаружена избирательность воздействия на гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Тилорон оказывает также стимулирующий эффект на неспецифические иммунные реакции. Во многих работах описано его активирующее влияние на макрофаги [31; 34]. При этом повышается не только поглотительная способность фагоцитов, но и выработка этими клетками активных форм кислорода, оказывающих бактерицидное действие. В наших работах показано, что тилорон способствует восстановлению функциональной активности макрофагов селезенки мышей, подавленной при хронической сальмонеллезной инфекции, и более эффективной элиминации возбудителя из организма [21]. По-видимому, эти же механизмы обуславливают эффективность препарата при хроническом хламидиозе у людей. Интересные результаты были получены также при изучении макрофагов мышей, у которых с помощью тетрахлорметана моделировали токсический гепатит. Тилорон оказывал в этом случае стимулирующий эффект на фагоцитарную и бактерицидную функции макрофагов и одновременно снижал в этих клетках интенсивность реакций перекисного окисления липидов, активированных гепатотоксином.

Важное значение имеет также способность тилорона активировать натуральные киллеры [35], которые играют ведущую роль в противоопухолевой защите организма. В недавних исследованиях обнаружено, что эффективность препарата при системном кандидозе у мышей обусловлена активацией макрофагов и НК-клеток. В селезенке этих животных выявлена популяция прилипающих клеток, функциональная активность которых возрастает под влиянием натуральных киллеров, стимулированных тилороном [20]. Возможно, что макрофаги активировались интерфероном, синтез которого был индуцирован препаратом в НК-клетках. Это предположение базируется на данных об ингибировании антиинтерфероновыми антителами фагоцитарной активности макрофагов, усиленной тилороном.

Таким образом, данные об иммуномодулирующих эффектах тилорона свидетельствуют о возможности и целесообразности его использования при различных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями.

Однако применение тилорона в качестве иммуномодулятора не ограничивается только областью патологии. Многочисленные исследования свидетельствуют о возможности его

использования в качестве адъюванта при вакцинации [3]. Так, тилорон вызывал усиленное образование антител у морских свинок и обезьян, иммунизированных химической тифозной вакциной, оказывал адъювантный эффект при введении инактивированной вакцины против вируса венесуэльского энцефалита лошадей. У мышей BALB/c, иммунизированных рекомбинантной вакциной против вирусного гепатита В, препарат увеличивал не только продукцию специфических антител, но и более чем в 2 раза активность реакций клеточного иммунитета. Использование тилорона в вакцинологии может значительно расширить сферу применения препарата, поскольку все вакцины нового поколения (генно-инженерные, синтетические, ДНК-вакцины и др.) характеризуются низкой иммуногенностью, для повышения которой необходимы адъюванты.

Противовоспалительная активность. О наличии у тилорона противовоспалительной активности свидетельствует его эффективность при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, силикоз [2; 36]. В эксперименте тилорон (20–100 мг/кг перорально) дозозависимо подавлял у крыс отек, вызванный каррагенином, и пассивный отек Артюса. Максимальный эффект наблюдался через 24 ч после его введения. Считается, что механизм действия препарата отличен от характерного для нестероидных противовоспалительных средств, так как последние неэффективны при пассивном отеке Артюса [37].

Тилорон частично подавлял адъювантный артрит у крыс [36] и был мощным ингибитором формирования гранулем у мышей на модели ГЗТ, индуцированной агрегированным бычьим сывороточным альбумином. Следует отметить, что данная модель рассматривается как аналог хронических иммуновоспалительных заболеваний, например ревматоидного артрита. *In vitro*, в концентрациях 10^{-4} и 10^{-5} М, тилорон супрессировал ответ Т-лимфоцитов селезенки крыс с адъювантным полиартритом на митогены, что может рассматриваться в качестве одного из механизмов, определяющих его эффективность [38].

Антипиретическое действие у животных с нормальной температурой тела тилорон оказывал в дозах, превышающих 20 мг/кг при пероральном введении и 2 мг при введении в желудочки мозга. В то же время, в меньших дозах — 10 мг/кг перорально и 1 мг внутричерепально — он эффективно предотвращал подъем температуры после введения таких веществ, как арахидонат натрия, лейкоцитарный и бактериальный пирогены. Предполагают, что антипиретическая активность тилорона связана с ингибированием синтеза простагландинов в головном мозге [39].

Тилорон інгібував агрегацію тромбоцитів *in vivo* і *in vitro*. Через сутки після двукратного введення препарату в дозі 100 мг/кг у крыс було подавлено слипання тромбоцитів, індукційне колагеном. В експериментах *in vitro* встановлено, що тилорон, практично не впливаючи на першу фазу агрегації кров'яних пластинок, інгібує другу фазу. При цьому по величині ефекта він не поступав аспірині, а по тривалості — перевищував його [40].

Таким чином, тилорон («Амиксин») має достатньо широкий спектр фармакологічної активності, що, частково, може пояснюватися множинністю ефектів інтерферона, індуктором якого є препарат, а також деякими особливостями його фармакокінетики і механізмів дії. Цим питанням буде присвячена друга частина огляду.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bis-basic-substituted* polycyclic aromatic compounds. Tilorone and related bis-basic ethers of fluorenone, fluorenol and fluorene / E. R. Andrews, R. W. Fleming, J. M. Grisar et al. // *J. Med. Chem.* — 1974. — Vol. 17, N 4. — P. 882-886.
2. Chandra P., Wright G. J. Tilorone hydrochloride: the drug profile // *Top. Curr. Chem.* — 1977. — Vol. 72, N 1. — P. 125-148.
3. Андронаті С. А., Литвінова Л. А., Головенко Н. Я. Пероральний індуктор ендogenous інтерферона амиксин і його аналоги // *Журн. АМН України.* — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.
4. Про синтез 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-ону / О. В. Богатський, А. І. Грень, Л. О. Литвінова, Г. В. Лемпарт // *Доп. АН УРСР, Сер. Б.* — 1976. — № 7. — С. 610-611.
5. Спосіб отримання 2,7-біс[2-(діетиламіно)етокси]флуоренона-9 дигідрохлориду / А. Н. Поплавський, К. Н. Дюмаєв, С. А. Андронаті і др.: Пат. 2076097 РФ, МКІ С07С221/00. — Офіц. бюл. Роспат. — 1997. — № 9. — 21 с.
6. Mayer G. D., Krueger R. F. Antiviral activity of bis-DEAE-fluorenone, an oral interferon inducer // *Fed. Proc.* — 1970. — Vol. 29, N 2. — P. 635-640.
7. DeClercq E. Synthetic interferon inducers // *Topics in Cur. Chem.* — 1974. — Vol. 52, N 2. — P. 173-208.
8. Тилорон як індуктор інтерферона / З. В. Ермольєва, Л. Е. Корнеєва, Т. І. Балежина і др. // *Антибіотики.* — 1973. — Т. 18, № 6. — С. 517-520.
9. Тазулахова Е. Б., Амичина Н. Н., Еришов Ф. І. Інтерфероніндуційна активність тилорона гідрохлориду // *Антибіот. мед. біотехнол.* — 1985. — Т. 30, № 9. — С. 668-671.
10. Інтерфероніндуційна активність амиксину і його вплив на інтерфероновий статус / С. С. Григорян, А. М. Іванова, Ш. Х. Ходжаєв, Ф. І. Еришов // *Вопр. вірусології.* — 1990. — Т. 35, № 1. — С. 61-64.
11. Zschesche W. Reticuloendothelial cells as the site of production of MIF induced by tilorone hydrochloride // *J. Reticuloendothel. Soc.* — 1979. — Vol. 25, N 3. — P. 293-297.
12. Ефективність низкомолекулярних індукторів інтерферона при експериментальному гепатиті мишей / Е. Б. Тазулахова, А. М. Саїткулов, І. Ф. Баринський, Ф. І. Еришов // *Вопр. вірусології.* — 1988. — Т. 33, № 2. — С. 179-181.
13. Veckenstedt A., Guttner J., Beladi I. Failure of high doses of potentially antiviral agents to prevent death in virus-infected mice // *Acta Virol.* — 1985. — Vol. 29, N 3. — P. 216-224.
14. Katz E., Margalith E., Winer B. The effect of tilorone hydrochloride on the growth of several animal viruses in tissue cultures // *J. Gen. Virol.* — 1976. — Vol. 31, N 1. — P. 125-129.
15. Еришов Ф. І., Чижов Н. П., Тазулахова Э. Б. Протівовірусні засоби. — СПб., 1993. — 104 с.
16. Interferon levels and resistance to viral infections associated with selected interferon inducers / F. F. Pindak, J. P. Schmidt, D. J. Giron, P. T. Allen // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* — 1971. — Vol. 138, N 1. — P. 317-321.
17. Katz E., Margalith E., Winer B. Inhibition of herpesvirus deoxyribonucleic acid and protein synthesis by tilorone hydrochloride // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 1976. — Vol. 9, N 1. — P. 189-195.
18. Gruenewald R., Levine S. Effect of tilorone on susceptibility of mice to primary or secondary infection with *Listeria monocytogenes* // *Infect. Immun.* — 1976. — Vol. 13, N 6. — P. 1613-1618.
19. Снітинська О. С. Ефективність лікування експериментального туберкульозу антибактеріальними агентами в комбінації з левамизолом і тилороном // *Проблеми туберкульозу.* — 1983. — № 9. — С. 53-56.
20. Enhanced resistance to experimental systemic candidiasis in tilorone-treated mice / E. Ortega, I. Algarra, M. J. Serrano et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2000. — Vol. 28, N 4. — P. 283-289.
21. Медіцень С. В. Чутливість штаму *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko* до антибіотиків, інтерферону та амиксину // *Вісник Одес. нац. ун-ту.* — 2003. — Т. 8, вип. 2. — С. 167-172.
22. Rhaese H. J., Hoch J. A., Groscurth R. Studies on the control of development: isolation of *Bacillus subtilis* mutants blocked early in sporulation and defective in synthesis of highly phosphorylated nucleotides // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1977. — Vol. 74, N 3. — P. 1125-1129.
23. Hahn F. E., Ciak J. Bactericidal effects of combinations of ampicillin with anti-R-plasmid compounds on *Salmonella typhimurium* R1+ // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — Vol. 11, N 1. — P. 176-177.
24. Suppression of glucose transport of Ehrlich ascites tumour cell by interferon inducers / K. P. Fung, S. W. Ng, D. K. Ha, Y. M. Choy // *Chemotherapy.* — 1986. — Vol. 32, N 5. — P. 458-463.
25. DiCioccio R. A., Sahai Srivastava B. I. Inhibition of deoxynucleotide-polymerizing enzyme activities of human leukemia lymphoblasts and simian sarcoma virus by tilorone and thirteen of its analogs // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1978. — Vol. 60, N 3. — P. 533-536.
26. Retinopathy after tilorone hydrochloride / J. N. Weiss, A. L. Ochs, S. Abedi, J. B. Selhorst // *Am. J. Ophthalmol.* — 1980. — Vol. 90, N 6. — P. 846-853.
27. Тилорон — синтетический імуностимулятор, обдаючий протівопухольовою активністю / Р. Е. Кавецкий, К. П. Балицкий, И. Г. Векслер, Е. П. Ветрова // *Вопр. онкологии.* — 1977. — № 11. — С. 88-93.
28. Протівопухольова активність аналогів тилорона і їх сполучення з цитостатическими препаратами / В. Г. Пинчук, К. П. Балицкий, И. Г. Векслер і др. // *Хіміотерапія онкологій в СРСР.* — 1983. — Вып. 39. — С. 28-34.
29. Радиопротекторна ефективність тилорона / К. С. Чертков, М. Талош, З. М. Мосина, Ю. Ю. Преображенский // *Радиобиология.* — 1979. — Т. 19, № 3. — С. 455-458.
30. Raychaudhuri A., Megel H. The effect of tilorone on immunoglobulin-bearing lymphocytes (B cells) in peripheral blood and spleens of mice // *J. Reticuloendothel. Soc.* — 1976. — Vol. 20, N 2. — P. 127-134.
31. Філіпова Т. О. Фармакологічна активність та деякі механізми дії нових синтетических імунотуляторів: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. — Одеса, 1996. — 48 с.

32. Friedlaender G. E., Mosher M. B., Mitchell M. S. Effect of tilorone upon cell-mediated immunity in mice // *Cancer Res.* — 1974. — Vol. 34, N 2. — P. 304-307.

33. Zschiesche W., Slavina E., Leipunskaia I. Effect of tilorone hydrochloride on graft-versus-host (GvH) reaction in mice // *Acta. Biol. Med. Ger.* — 1977. — Vol. 36, N 1. — P. 107-112.

34. Hamburg S. I., Manejias R. E., Rabinovitch M. Macrophage activation: increased ingestion of IgG-coated erythrocytes after administration of interferon inducers to mice // *J. Exp. Med.* — 1978. — Vol. 147, N 2. — P. 593-598.

35. Algarra I., Gonzalez A., Perez M. Effect of in vivo activation of natural killer (NK) cells by a tilorone analogue on the survival of mice injected intravenously with different experimental murine tumours // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — Vol. 103, N 3. — P. 499-505.

36. Chang Y. H. Adjuvant polyarthritis. Suppression by tilorone // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1977. — Vol. 203, N 1. — P. 156-161.

37. Hiyama Y., Kuriyama K. Dissociation between anti-inflammatory action of tilorone and its interferon inducing activity // *Agents Actions.* — 1991. — Vol. 33, N 3-4. — P. 229-232.

38. Effect of antirheumatic agents on the mitogen response of arthritic rat spleen cells / R. D. Pasternak, R. L. Marks, S. J. Hubbs, G. DiPasquale // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 48, N 3. — P. 353-367.

39. Clark W. G., Robins J. A. The antipyretic effect of tilorone hydrochloride in the cat // *Br. J. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 62, N 2. — P. 281-287.

40. MacKenzie R. D., Schatzman G. L. The in vitro and in vivo evaluation of tilorone hydrochloride as a platelet aggregation inhibitor // *Scand. J. Haematol.* — 1975. — Vol. 15, N 1. — P. 58-62.

УДК 616.248-053.2-036.82.835.5

О. В. Зубаренко, д-р мед. наук,

Т. В. Стоєва, канд. мед. наук

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ МІКОГЕННІЙ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.248-053.2-036.82.835.5

А. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МИКОГЕННОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Грибковые заболевания у детей разнообразны по виду возбудителя, патогенезу и клиническим проявлениям. Поэтому их лечение должно быть строго дифференцированным в зависимости от формы заболевания. Применение патогенетически обоснованного комплексного лечения при микогенной аллергии у детей позволяет повысить эффективность терапевтических мероприятий, снизить уровень грибковой сенсибилизации, предупредить рецидивы заболевания.

Ключевые слова: микогенная аллергия, дети.

UDC 616.248-053.2-036.82.835.5

O. V. Zubarenko, T. V. Stoyeva

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF COMPLEX TREATMENT IN CHILDREN SUFFERING FROM FUNGAL ALLERGY

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Fungal diseases in children vary according to the kind of a causative agent, pathogenesis and clinical displays. Therefore their treatment should be strictly differentiated depending on the form of disease. Application of pathogenetically proved complex treatment in children suffering from fungal allergy allows increasing of therapeutic actions efficiency, lowering the fungal sensibilization level and preventing relapses of disease.

Key words: fungal allergy, children.

Проблема захворювань мікотичної природи набуває все більшого значення. Це багато в чому зумовлено властивостями грибів-патогенів при несприятливих змінах екологічної системи і особливостями імунологічної резистентності організму людини [1; 2; 6]. За прогнозами експертів ВООЗ, у нинішньому тисячолітті грибкові ураження займатимуть чи не

найперше місце серед усіх інфекційних захворювань.

Гриби є одними з найбільш розповсюджених мікроорганізмів, тому вони відіграють значну роль у біоценозі атмосфери. Наявність чималого набору ферментів і ендотоксинів білкової та небілкової природи, здатність клітинних елементів грибів (спорангії, склероції, аски, сли-

зові капсули та ін.) протистояти несприятливим впливам дозволяють грибам існувати як у темряві, так і при яскравому освітленні, а також зберігати життєздатність при значних коливаннях температури та рН навколишнього середовища.

Завдяки своїм морфофункціональним характеристикам, гриби розповсюджені практично повсюди, що визначає їх широкий контакт із макроорганізмами. Видова різноманітність налічує близько 69 000 грибів. З них найбільш активними збудниками захворювань у людини визнано 400 видів грибкових інфектантів, що входять до 4 Царств грибів: зигоміцети, аскоміцети, базидіоміцети та дейтеромицети.

Як аероби гриби-патогени найбільш активно розвиваються, розмножуються й уражають органи і тканини, що добре забезпечуються киснем повітря. Так, умови «біоклімату» слизової оболонки дихальних шляхів із відносно постійною температурою та вологістю, відсутністю впливу світлового випромінювання, а також постійний контакт зі спорами грибів, що знаходяться у повітрі та їжі, є ідеальними для колонізації грибами.

Контакт грибів-патогенів із макроорганізмом може стати причиною міконосійства, розвитку інвазивного мікотичного ураження та виникнення мікогенної алергії. Індукція будь-якого з перерахованих станів багато в чому визначається особливостями потрапляння грибів та їх алергенів до організму, а також вихідним станом імунної системи.

Здатність умовно-патогенних грибів перебувати в тривалому контакті зі шкірою і слизовими оболонками без виникнення патологічних змін зумовлює появу стану так званого носійства. Розвитку мікотичних уражень на фоні носійства можуть сприяти різні фактори, які пригнічують місцеві та системні захисні механізми. У даному випадку важливу роль відіграє наявність у пацієнтів імунодефіцитних станів, ендокринної патології, захворювань крові, травного тракту. До зниження захисних функцій органів і систем призводить також тривале та нераціональне застосування антибіотиків, стероїдних гормонів і цитостатиків.

Мікогенна алергія — своєрідний стан імунологічної реактивності, що виникає внаслідок екзогенної чи ендогенної сенсibilізації різними грибами.

Екзогенна сенсibilізація є наслідком повторного багаторазового надходження клітин грибів у організм респіраторним і ентеральним шляхами, а також при тривалому контакті зі шкірою та слизовими оболонками [4; 5].

Слід зазначити, що у дітей, хворих на бронхіальну астму, передумовами виникнення грибкової сенсibilізації є несприятливі фактори екології житла. Мешкання в сирих погано про-

вітрюваних приміщеннях, наявність плісені в санвузлі та на кухні, затоплені підвали, велика кількість кімнатних рослин призводять до неминучого контакту органів дихання з мікоалергенами. Основними представниками «домашніх» грибів є плісеневі гриби роду *Rizopus*, *Mucor*, *Penicillium* тощо.

Для виникнення мікотичної сенсibilізації не менш важливим є ентеральний шлях потрапляння грибкових алергенів до організму.

У цьому разі розвитку мікогенної алергії сприяють харчові продукти, виготовлені на основі грибів. Проведені нами дослідження засвідчили, що у пацієнтів із грибковою сенсibilізацією відзначається непереносимість кисломолочних продуктів, виробів із дріжджового тіста, плісеневих сортів сирів, виноградного соку. Причинними факторами мікогенної алергії є дріжджоподібні гриби, гриби роду *Cladosporium herbarum*, що ростуть на злаках і круп'яних виробах, гриби роду *Aspergillus*, *Alternaria*, які уражають овочі, фрукти, домашні заготовки, сухофрукти та ядра грецьких горіхів.

Ендогенна сенсibilізація пов'язана, перш за все, з міконосійством і може виникати на фоні мікозів. За нашими даними, мікологічне дослідження мокротиння хворих на бронхіальну астму дало змогу виявити грибкову флору більш ніж у 1/2 пацієнтів, причому в концентрації, що не спричиняє розвитку інвазивного процесу.

У патогенезі формування сенсibilізації до грибкових алергенів провідну роль відіграють імунопатологічні реакції. Роботи багатьох авторів свідчать про різноманітність імунологічних механізмів, які беруть участь у розвитку алергії, зумовленої сенсibilізацією до алергенів грибів. Вважається, що алергія до різних грибів може перебігати за будь-яким із 4 типів алергічних реакцій [1; 7; 8], причому імунологічні реакції, що належать до II і III типів, частіше пов'язані з полісахаридним компонентом грибів, а реакції IV типу — з білковим. Розвиток алергічної реакції I типу може відбуватися як за класичним варіантом — із переважанням цитокінів, що активують субпопуляції Т-хелперів, так і внаслідок зниження продукції IFN- γ з подальшим порушенням балансу між субпопуляціями Т-хелперів I і II типів. Функціональна нездатність Th1-клітинної системи на фоні зниження рівня IFN- γ призводить до гіперпродукції IgE та зумовлює тяжкість перебігу atopічного запалення.

Отже, вищевикладене може бути теоретичною передумовою до застосування препаратів IFN- γ та його модуляторів як базисної терапії при atopічному запаленні мікотичного походження.

За даними власних спостережень, до найбільш значних відхилень (у стані імунологічної реактивності за наявності мікотичної алергії) належить депресія функціональної активності

фагоцитарної ланки за показниками фагоцитарної активності (ФА) і фагоцитарного числа (ФЧ) (табл. 1). Поряд із цим відзначається пригнічення мікробіцидних властивостей фагоцитів, про що свідчать суттєві порушення показників НСТ-тесту та коефіцієнта Rk-НСТ, який характеризує резервну здатність фагоцитуючих клітин. Також спостерігаються зміни у Т-клітинній ланці імунітету, а саме зниження — у 1,4 разу — відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів.

Аналіз показників місцевого імунітету за наявності мікотичної алергії виявив зміни співвідношення клітин у цитограмі, які полягали у підвищенні вмісту еозинофілів і нейтрофілів з одночасним зниженням кількості та функціональної активності альвеолярних макрофагів, тобто макрофагальний дефіцит, що свідчить про депресію місцевої захисної функції легень (табл. 2).

Порушення функціональної здатності альвеолярних макрофагів проявляється зниженням адгезивної та поглинальної здатності клітин на фоні неабиякої активації внутрішньоклітинного киснезалежного метаболізму, що вказує на наявність факторів, які постійно активують фагоцитарні клітини й призводять до знищення їхніх резервних можливостей. Підвищення концентрації s-IgA, на нашу думку, почасти свідчить про надмірну антигенну стимуляцію й зумовлене широким контактом хворих із грибовими алергенами.

Мікологічне дослідження мокротиння дало змогу виявити грибову флору (переважно *Candida albicans*) у 54,8 % хворих на бронхіальну астму грибкового генезу. Зауважмо, що наявність грибів у мокротинні характерна для пацієнтів із більш вираженими порушеннями у системі загального та місцевого імунітету.

Таким чином, сьогодні встановлено широкий етіологічний спектр дріжджоподібних і плісневих грибів, що спричиняють розвиток інвазивних процесів у органах і мікоалергозів. Втім, досі не існує чітко сформульованих підходів до лікування хворих з урахуванням форми грибкового ураження.

Існуючі терапевтичні схеми спрямовані, перш за все, на лікування глибоких інвазивних мікозів, а також різних грибкових уражень шкіри. Немає даних про терапевтичні підходи при грибковій сенсibiliзації. У зв'язку з тим, що гриби є умовно-патогенними мікроорганізмами і часто виявляються у здорових людей, не існує єдиної думки відносно терапевтичної тактики при так званому грибковому носійстві. У лікувальних програмах для хворих із хронічними алергічними процесами, у тому числі й грибкового генезу, нерідко використовуються глюкокортикостероїди місцевої та системної дії, які погіршують перебіг мікоалергії.

У зв'язку з цим комплексний підхід до лікування мікотичної алергії має передбачати деякі особливості.

Зважаючи на етіологічну значущість грибів у розвитку сенсibiliзації, у лікувальний комплекс потрібно включати заходи, спрямовані на елімінацію екзогенних мікоалергенів із навколишнього повітряного середовища. Дотримання елімінаційного антимикотичного режиму передбачає застосування очисників повітря, іонізаторів, пілососів, укомплектованих НЕРА-фільтрами, та кондиціонерів (переважно спліт-системи). Очисники повітря, оснащені НЕРА-фільтрами й УФ короткохвильовими опроміювачами, або прилади, які діють на основі «іонного вітру» («Супер-плюс»), забезпечують редуцію респірабельної фракції пилу з дезактивацією органічних субстратів, тобто бактерій,

Таблиця 1

Функціональний стан фагоцитарної ланки імунітету в дітей, хворих на бронхіальну астму грибкового генезу, M±m

Показники	Хворі на БА	Здорові діти	P
Кількість активних фагоцитів, %	33,70±4,40	58,50±1,20	<0,001
Фагоцитарний індекс	2,10±0,24	2,60±0,09	<0,05
НСТ-тест спонтанний	18,50±1,60	5,80±0,60	<0,001
НСТ-тест індукований	29,50±2,70	48,90±2,40	<0,001
Rk НСТ-тесту	1,60±0,23	8,40±1,60	<0,001

Примітка. У табл. 1, 2: P — коефіцієнт вірогідності між групами порівняння.

Таблиця 2

Цитологічний склад і функціональна активність системи фагоцитозу в мокротинні у дітей, хворих на бронхіальну астму грибкового генезу

Показники	Групи дітей		P
	Хворі з грибковою сенсibiliзацією	Здорові діти (індуковане мокротиння)	
Макрофаги, %	48,30±2,30	71,50±2,60	<0,001
Нейтрофіли, %	43,20±2,00	27,80±2,50	<0,001
Еозинофіли, %	6,60±0,10	0,50±0,30	<0,001
Лімфоцити, %	1,90±0,10	0,6±0,3	<0,001
Фагоцитарна активність	37,10±1,90	71,80±2,50	<0,001
Фагоцитарний індекс	2,00±0,10	4,80±0,25	<0,001
НСТ-тест спонтанний	27,80±1,80	18,20±1,40	<0,001
s-IgA	0,81±0,02	0,43±0,10	<0,001

грибів, кліщів та ін. Результати власних досліджень показали, що застосування елімінаційних антимікотичних заходів сприяє покращанню клінічного стану хворих, підвищенню функціональних показників і приводить до позитивних змін у стані мікобіоти дихальних шляхів.

Для зменшення рівня мікосенсибілізації необхідно виключити вживання продуктів харчування, забруднених грибами внаслідок невірності їх зберігання, або виготовлених на основі грибів. При складанні раціону харчування також потрібно обмежити вживання продуктів, збагачених вуглеводами. Призначення елімінаційної «протигрибкової» дієти з виключенням макаронних виробів, страв, виготовлених із застосуванням дріжджів (квас, різноманітна здоба, тістечка, торти), а також деяких сортів сирів (наприклад рокфор), кислій капусти, томатного соусу та сухофруктів дозволяє підвищити ефективність комплексної терапії.

Спостережуваний при дисбіозі дефіцит біфідобактерій та інших молочнокислих бак-

терій призводить до порушення синтезу вітамінів групи В і безперешкодного заселення грибами не лише кишечника, але й інших контактуючих із зовнішнім середовищем порожнин організму. Для корекції дисбіоценозу використовуються препарати мікробного походження, які містять компоненти або продукти життєдіяльності організмів і сприятливо впливають на відновлення мікрофлори кишечника.

Для надання антифунгального ефекту в педіатричній практиці використовують кілька груп протигрибкових препаратів [3] для ентерального та парентерального вживання (табл. 3). До них належать антибіотики, похідні піримідину й азолі.

Полієнові антибіотики мають широкий спектр дії. Вони активні відносно практично всіх збудників системних мікозів. Механізм їх протигрибкової дії заснований на взаємодії з ергостерином цитоплазматичної мембрани грибів, що призводить до її ушкодження, отже, і до порушення життєдіяльності грибів та їх за-

Таблиця 3

Антимікотичні препарати, що застосовуються у педіатричній практиці

Лікарська речовина	Спектр антимікотичної активності	Дозування та режим застосування
Амфотерицин В	Збудники глибоких мікозів: диморфні гриби (<i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>); плісєневі гриби (<i>Aspergillus</i>); дріжджоподібні гриби (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)	Початкова доза амфотерицину В — 100 ОД/кг, потім її підвищують на 50–100 ОД/кг на добу і доводять у новонароджених і дітей раннього віку до 250–500 ОД/кг на добу, у старших дітей — до 500–1000 ОД/кг на добу (1 раз на 2–3 доби, внутрішньовенно краплинно або у вигляді інгаляцій)
Амбізом	<i>Blastomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Cryptococcus</i>	Старшим дітям — 1–3 мг/кг залежно від тяжкості захворювання (щодня внутрішньовенно краплинно)
Амфоглюкамін	<i>Blastomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Cryptococcus</i>	Разові дози для дітей: до 2 років — 25 000 ОД (1/4 таблетки); від 2 до 6 років — 100 000 ОД; від 6 до 9 років — 150 000 ОД; від 9 до 14 років — 200 000 ОД; після 14 років — від 200 000 до 500 000 ОД (перорально, двічі на добу, після їди)
Ністатин	Дріжджоподібні гриби (<i>Candida albicans</i>)	Разова доза дітям до 1 року становить 100 000–125 000 ОД (75 000–100 000 ОД/кг); від 1 року до 3 років — 250 000 ОД; старше 3 років — 1 000 000–1 500 000 ОД (перорально, 3–4 рази на добу)
Флуцитозин	<i>Candida</i> , <i>C. neoformans</i>	100–150 мг/кг на добу (внутрішньовенно краплинно або перорально)
Кетоконазол	<i>Candida spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Microsporium</i> , <i>Trichophyton</i>	Новонародженим і дітям раннього віку — 2,5–5 мг/кг; при масі до 20 кг — 50 мг/добу; від 20 до 40 кг — 100 мг/добу; понад 40 кг — 200 мг/добу; підліткам — по 200–400 мг (1–2 таблетки) на добу (перорально 1 раз на добу, під час їди)
Флюконазол	Дріжджоподібні гриби (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>); збудники дерматомікозів (<i>Trichophyton</i> , <i>Microsporium</i> , <i>Epidermophyton</i>); диморфні гриби (<i>Blastomyces</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>)	Новонародженим і дітям раннього віку — 12–15 мг/(кг·добу); старшим дітям — 200–400 мг/добу. З профілактичною метою в ранньому віці препарат призначають із розрахунку 2,5–5 мг/(кг·добу); старшим дітям — від 50 до 200 мг/добу (застосовується 1 раз на добу, внутрішньовенно краплинно, перорально у вигляді желатинових капсул, суспензії)

гибелі. Основними представниками препаратів даної групи є ністатин (фунгістатична і фунгіцидна дія у високих концентраціях), леворин, амфотерицин В (фунгістатичний, *in vitro* фунгіцидний ефект, що виявляється при застосуванні високих концентрацій), амбізом (ліпідна форма амфотерицину), амфоцил (колоїдна суспензія амфотерицину В), амфоглюкамін (водорозчинний препарат амфотерицину В), натаміцин (фунгіцидна дія на більшість патогенних дріжджових грибів).

До групи антимікотичних засобів також належить флуцитозин, що є фторованим піримидином і спричинює фунгістатичний ефект. Спектр дії препарату охоплює переважно дріжджоподібні гриби (роду *Candida*).

І, нарешті, азольні похідні. Антифунгальний ефект препаратів даної групи пов'язаний з інгібуванням цитохром Р-450-залежної альфадиметилази, яка відповідає за перетворення ланостеролу в ергостерол у складі клітинної мембрани гриба. До похідних імідазолу належать кетоконазол і міконазол, триазолу — дифлюкан (флюконазол) й ітраконазол (орунгал — переважно для лікування оніхомікозів).

Необхідно зазначити, що вибір протигрибкового лікарського препарату залежить від форми мікотичного ураження, а призначення будь-якого антимікотичного засобу проводиться з урахуванням його дії, біодоступності, розподілу в організмі, ефективності, можливих побічних реакцій і способів застосування.

Останнім часом підвищився науковий інтерес до природних ароматичних речовин рослинного походження з високою біологічною активністю. До переваг застосування засобів рослинного походження належать схожість біохімічних структур організмів рослин і людей, нечасте виникнення побічних, зокрема алергічних, реакцій, більш широкий терапевтичний спектр, відсутність лікарської залежності й тахіфілаксії.

Ефірні олії — це складні суміші летких безазотистих речовин, які містять переважно терпеноїди та їхні похідні. Однією з основних біологічних властивостей ефірних олій та їх легких фракцій є висока антисептична активність, зумовлена наявністю в їхньому складі таких хімічних речовин, як фенол, евгенол, терпени, тимол, альдегіди. Численні дослідження дозволили констатувати відсутність звикання мікроорганізмів до ефірних олій, причому їх агресивність щодо патогенної флори поєднується з цілковитою безпекою для тканин макроорганізму.

З'ясовуючи властивості ароматерапевтичних препаратів при мікотичній сенсibiliзації у дітей, хворих на бронхіальну астму, необхідно обирати препарати, що мають, по-перше, протизапальну дію, тому що бронхіальна астма є

хронічним запальним захворюванням; по-друге, протигрибковий ефект, зважаючи на етіологічну значущість грибів у розвитку захворювання; по-третє, можливість справляти імуномодуючий ефект, тому що наявність мікотичних захворювань завжди свідчить про порушення стану імунологічної реактивності. На нашу думку, таким вимогам певною мірою відповідає ефірна олія тим'яну — *Thymus vulgaris L.* Доцільність її застосування зумовлена, перш за все, високим вмістом фенолу (34–42 %) і його похідних, що визначає виражені фунгіцидні властивості. Протипоказанням до проведення ароматерапії *Thymus vulgaris L.* вважають супровідні полінози, непереносимість різких запахів у анамнезі та підвищення індивідуальної чутливості до обраного аромапрепарату.

Аналіз даних, отриманих після застосування *Thymus vulgaris L.* у дітей із грибовою бронхіальною астмою, показав позитивну динаміку клінічних симптомів, функціональних показників і виражений вплив на стан макрофагальної ланки імунітету у вигляді підвищення фагоцитарної активності клітин з одночасною активацією молекулярних механізмів фунгіцидності за даними НСТ-тесту. При цьому аналіз стану мікобіоти дихальних шляхів виявив вірогідне зниження вмісту грибової флори в мокротинні хворих.

З метою корекції порушень у системі імунологічної реактивності за наявності мікогенної алергії пропонується застосовувати імуномодуючу терапію з використанням комплексного препарату віферону, що містить рекомбінантний α -2-інтерферон — реаферон, антиоксидантні та мембраностабілізуючі компоненти, а для отримання місцевого ефекту — призначати індуктор ендogenous інтерферону циклоферон у вигляді ультразвукових інгаляцій. Внаслідок проведеного лікування з використанням інгаляцій циклоферону дозою 5 мг/кг відзначається нормалізація клініко-функціональних показників. Найбільш значущих позитивних змін у стані імунологічної реактивності зазнали показники функціональної активності фагоцитарної системи зі зростанням мікробіцидної здатності клітин.

Отже, за наявності мікогенної алергії терапевтична програма повинна виходити з комплексного патогенетично обґрунтованого підходу і включати такі напрямки:

1. Дотримання елімінаційного режиму для усунення контакту з екзогенними мікоалергенами із застосуванням апаратного очищення повітря.

2. Корекція змін мікробіоценозу кишечника з призначенням елімінаційної протигрибкової дієти, обмеженням вуглеводів і застосуванням препаратів, виготовлених на основі біфідобактерій і лактобактерій.

3. У разі виникнення мікогенної алергії на фоні інвазивного мікотичного процесу доцільне системне та місцеве застосування проти-грибкових препаратів із відміною антибіотиків, які вживалися раніше.

4. За наявності супровідного міконосійства слід включати антифунгальні фітопрепарати.

5. Корекція порушень у системі імунологічної реактивності з використанням імунокоригувальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лебедева Т. Н. Патогенез аллергии к Candida species // Проблемы мед. микологии. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 3-8.

2. Соболев А. В., Аак О. В. Сенсibiliзация к грибам рода Candida при аллергических заболеваниях органов дыхания // Материалы 15 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. — М, 2005. — С. 20-21.

3. Значение антифунгальной терапии у детей с дермато-респираторным синдромом / О. И. Ласица, К. В. Меллина,

Е. Н. Охотникова и др. // Совр. педиатрия. — 2005. — № 2 (7). — С. 83-86.

4. Skin prick test response to enzyme enolase of the baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) in diagnosis of respiratory allergy / Nittner-Marszalska M., Wojcicka-Kustrzeba I., Bogacka E. et al. // Med. Sci. Monit. — 2001. — Vol. 7, N 1. — P. 121-124.

5. Palma-Carlos A. G., Palma-Carlos M. L. Chronic mucocutaneous candidiasis revisited // Allerg. Immunol. (Paris). — 2001. — Vol. 33, N 6. — P. 229-232.

6. Akiyama K. The role of fungal allergy in bronchial asthma // Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. — 2000. — Vol. 41, N 3. — P. 149-155.

7. Peculiarities of humoral immunity in patients with candidosis / T. N. Lebedeva, S. M. Ignatieva, S. V. Minina et al. // 8-th Congress of the European Confederation of Medical Mycology. — Budapest, 25-27 August, 2002. — P. 34.

8. Brunet J. L., Peyramond D., Cozon G. J. Diagnosis of normal and abnormal delayed hypersensitivity to *Candida albicans*. Importance of evaluating lymphocyte activation by flow cytometry // Allerg. Immunol. (Paris). — 2001. — Vol. 33, N 3. — P. 115-119.

УДК 616.61-002.3:615.849.19+616-073.584

І. В. Рачок

ЗМІНИ СУБФРАКЦІЙНОГО СКЛАДУ СЕЧІ ЗАЛЕЖНО ВІД ФОРМИ ПАТОЛОГІЇ Й АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В НИРКАХ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.61-002.3:615.849.19+616-073.584

І. В. Рачок

ИЗМЕНЕНИЯ СУБФРАКЦИОННОГО СОСТАВА МОЧИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ И АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПОЧКАХ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследовано 117 больных с острым и хроническим пиелонефритом. Методом ЛКС обнаружены изменения субфракционного состава мочи в зависимости от формы и активности воспалительного процесса. Данные обследования предполагают дальнейшее использование ЛКС в урологической и нефрологической практике.

Ключевые слова: ЛКС, острый пиелонефрит, хронический пиелонефрит, моча.

UDC 616.61-002.3:615.849.19+616-073.584

I. V. Rachok

SUBFRACTIONAL CHANGES IN URINE DEPENDING ON THE PATHOLOGY TYPE AND RENAL INFLAMMATION PROCESS ACTIVITY

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

117 patients suffering from acute and chronic pyelonephritis were examined. Laser correlation spectroscopy revealed changes in subfractional composition of urine depending on the type and activity of inflammatory process. The given exams imply the subsequent LCS usage in urological and nephrological practice.

Key words: LCS, acute pyelonephritis, chronic pyelonephritis, urine.

Загально визнаною є значущість дослідження сечі в діагностиці й оцінці перебігу різних захворювань в урології та нефрології [4; 6]. Незважаючи на численні нові методи дослідження, аналіз сечі залишається основним і часто єдиним методом, який дозволяє виявити захворювання нирок і встановити характер його пере-

бігу [2; 5; 7]. Чималий діагностичний арсенал, застосований нині, часто не дає відповіді на всі питання. У зв'язку з цим перспективним вважається використання в урологічній і нефрологічній практиці нового біофізичного методу — лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС). Однією з принципово важливих переваг

цього методу в практиці біомедичних досліджень є те, що його можна використовувати для дослідження субфракційного складу будь-якої біологічної рідини, а також вивчати нативні біологічні рідини, уникаючи їх фракціонування. Метод ЛКС не потребує застосування реактивів, повністю автоматизований. Дослідник може швидко обробити отриману інформацію, провести її об'єктивну оцінку, а також архівування даних [1; 3].

В основі методу ЛКС лежать зміни спектральних характеристик монохроматичного когерентного випромінювання внаслідок світлорозсіювання при проходженні через дисперсну систему [1].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 117 хворих на пієлонефрит із різним ступенем активності інфекційно-запального процесу в нирках (таблиця).

Усім хворим проводилися загальноклінічні, лабораторно-біохімічні, бактеріологічні, інструментальні та рентгенологічне обстеження, вивчалися функція нирок й уродинаміка нижніх сечових шляхів, здійснювалася диференційна діагностика між інфекційно-запальними захворюваннями нирок, сечових шляхів і статевих органів.

Хворим, прооперованим із приводу гнійно-некротичних ускладнень гострого гнійного пієлонефриту, проводилося морфологічне дослідження тканини нирок.

Усім хворим проводилася ЛКС сироватки крові та сечі з використанням лазерного кореляційного спектрометра ЛКС-03-«ИНТОКС», розробленого в лабораторії молекулярної та радіаційної біофізики Санкт-Петербурзького інституту ядерної фізики РАН (потужність ла-

зера 8 мВт, довжина хвилі від 5 до 10 000 нм) для визначення розмірів мікрочастинок.

Для об'єктивної характеристики субфракційного складу сироватки крові та сечі за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії використовували «семіотичний» класифікатор. Залежно від характеру перерозподілу світлорозсіювальної здатності частинок, семіотична класифікація ЛКС припускає ідентифікацію 8 різних напрямків зрушень у системі сироваткового та сечового гомеостазу. Відмінність гомеостатичних зрушень залежить від розміру частинок, які реєструються.

Результати дослідження та їх обговорення

ЛКС-метрія сечі при гострому та хронічному пієлонефриті показала досить значний внесок нормологічних змін (32 при гострому та 22 % при хронічному пієлонефриті). Найбільш вираженими є алергоподібні зрушення: гострий пієлонефрит — 18 %, хронічний — 34 % (рис. 1).

За результатами ЛКС дослідження сечі, при хронічному пієлонефриті у фазі ремісії 55 % усіх спостережень належать до нормологічних зрушень. У фазі латентного й активного запалення нормологічних змін немає. Таким чином, значна відмінність у характеристиці ЛКС-зрушень у сечовому гомеостазі під час фази ремісії, латентного перебігу й активного запалення у бік нормалізації показників дозволяє вважати їх критерієм для оцінки ремісії. Що

Таблиця

Розподіл хворих за характером захворювань нирок і клінічного перебігу

Характеристика захворювання та клінічного перебігу	Кількість хворих	
	Абс.	%
<i>Пієлонефрит гострий</i>	59	36,2
серозний	18	30,5
гнійний	41	69,5
зокрема		
апостематозний нефрит	12	29,2
карбункул нирки	11	26,8
абсцес нирки	7	17,0
некротичний папіліт	2	4,9
<i>Пієлонефрит хронічний</i>	58	35,6
фаза активного запалення	14	24,1
фаза латентного запалення	24	41,4
фаза ремісії	20	34,5

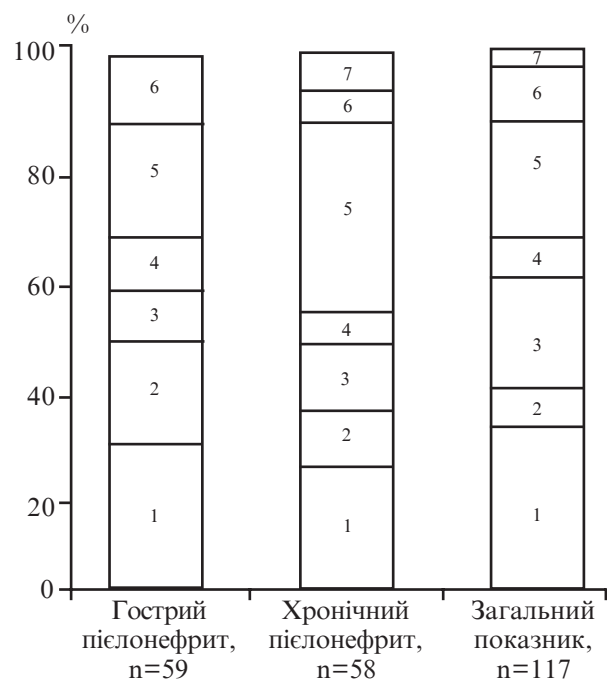


Рис. 1. Характеристика ЛКС-зрушень гомеостазу сечі при гострому і хронічному пієлонефриті, %

Примітка. На рис. 1–3 типи зрушень: 1 — нормологічний, 2 — інтоксикаційноподібний, 3 — катаболічноподібний, 4 — дистрофічноподібний, 5 — алергоподібний, 6 — аутоімунітоподібний, 7 — алергоінтоксикаційноподібний

стосується диференціації зрушень, то тут привертає увагу таке: при латентній фазі запалення різко зростають алергоподібні зміни (група зчеплення 5), які у фазі ремісії становили 5 %, у фазі латентного запалення — 61 %, а у фазі активного запалення — 17 %. На цьому фоні рівень катаболічноподібних зрушень залишається незначним — 9 і 16 % відповідно. Помітно зростає і частота змішаних зрушень у фазі активного запалення. Це свідчить про те, що у фазі латентного й активного запалення, на відміну від фази ремісії, переважають алер-

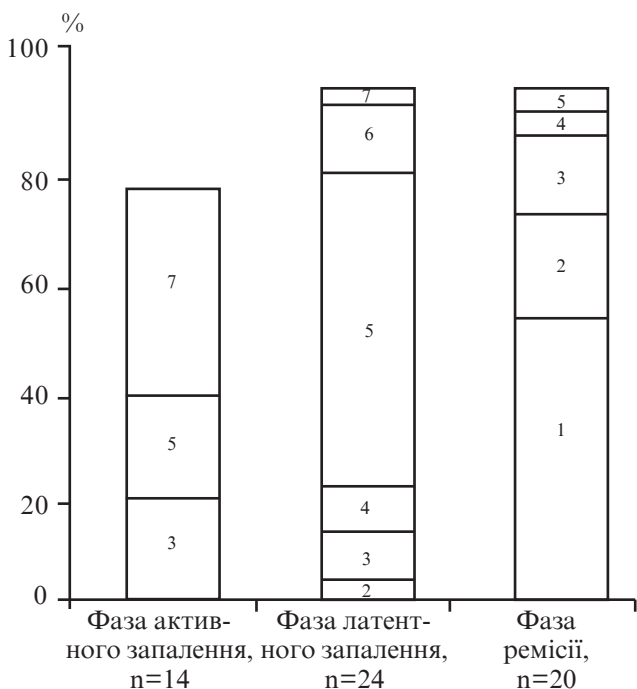


Рис. 2. Характеристика ЛКС-зрушень у сечі залежно від активності запального процесу при хронічному пієлонефриті, %

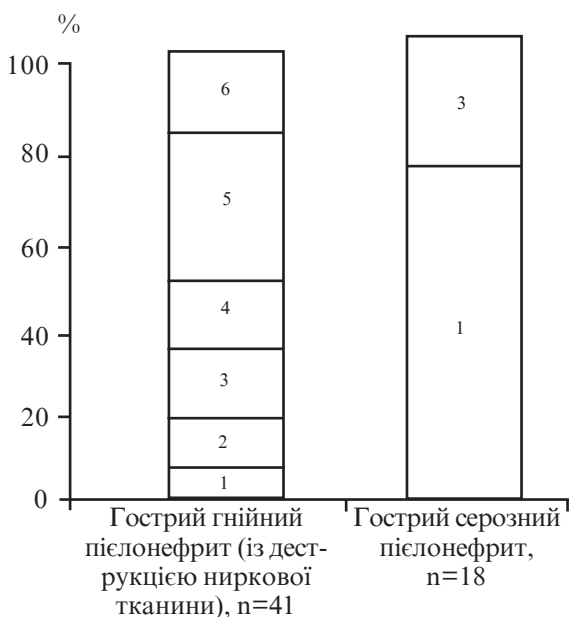


Рис. 3. Характеристика ЛКС-зрушень у сечі залежно від характеру запалення при гострому пієлонефриті, %

гоподібні зміни і дещо зростає частота змішаних зрушень. На цьому прикладі, за допомогою ЛКС дослідження сечі, легко диференціюються фази латентного й активного запалення від фази ремісії хронічного пієлонефриту (рис. 2).

На високу чутливість ЛКС-метрії сечі вказує також характеристика зрушень сечового гомеостазу при гострому пієлонефриті, де переважна кількість нормологічних змін (72 %) припадає на гострий серозний пієлонефрит, а на гострий гнійний пієлонефрит, у тому числі й гнійно-деструктивні процеси в нирках, — лише 6 %. Характерно те, що при гострому серозному пієлонефриті, крім нормологічних змін, спостерігаються тільки катаболічноподібні (28 %), жодних інших ЛКС-зрушень при даній патології не спостерігалось.

При гострому гнійному пієлонефриті всі гомеостатичні зрушення спостерігаються майже з однаковою частотою, за виключенням аутоімунітоподібних, які при даній нозологічній формі не виявлялися (рис. 3).

Висновок

Дані проведеного дослідження дозволяють із високою точністю реєструвати зміни субфракційного складу сечі, що підвищує якість диференційної діагностики запальних захворювань нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бажора Ю. И., Носкин Л. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. — 2002. — С. 5-9.
2. Диференційна діагностика серозної та гнійної стадії гострого пієлонефриту / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, В. М. Лісовий та ін. // Урологія. — 1997. — № 1. — С. 4-8.
3. Бажора Ю. И., Тринчук О. В. Лазерная корреляционная спектроскопия в диагностике системных нарушений плазменного гомеостазу при акушерсько-гінекологічній патології. Повідомлення 1 // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 5. — С. 96-99.
4. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4-7.
5. Оптимізація тактики ведення хворих на гострий пієлонефрит / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, Н. О. Сайдакова та ін. // Урологія. — 1998. — № 4. — С. 4-8.
6. Пасечніков С. П., Сайдакова Н. О., Царенко В. Л. Моделирование влияния клинических факторов на тривалість госпіталізації хворих на гострі запальні захворювання нирок // Урологія. — 1997. — № 3. — С. 3-6.
7. Царенко В. Л., Питлик В. М. Рівень якості діагностики та лікування хворих на гострі запальні захворювання нирок в умовах обласної лікарні // Урологія. — 1997. — № 3. — С. 20-22.

УДК 616-085:612.017:616.13

В. М. Юрлов, д-р мед. наук, проф.,
П. М. Писковацький, канд. мед. наук,
С. В. Шпак

ІМУННИЙ СТАТУС, МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ Й ЕХОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТІНКИ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-085:612.017:616.13

В. М. Юрлов, П. М. Писковацький, С. В. Шпак
ИММУННЫЙ СТАТУС, МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА СТЕНКИ БРЮШНОЙ АОРТЫ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Рандомизированно обследовано 103 пациента. Манifestная кардиологическая патология выявлена у 32 человек. Всем обследованным проводилась эхография брюшной аорты с компьютерной обработкой полученного изображения, оценивались данные иммунного статуса, лабораторные маркеры воспаления.

Обнаружено, что отсутствие сосудистого поражения ассоциировано с наименее выраженным напряжением иммунного гомеостаза. Изменения стенки аорты при значительной гиперхолестеринемии связаны с нарушением функционирования гуморального звена иммунитета, а продуктивное липиднеассоциированное поражение — с активацией клеточного звена иммунитета. Липид-ассоциированное и прелипидассоциированное поражение стенки аорты не имеют характерных отличий. Полученные данные подтверждают необходимость коррекции иммунитета в лечении сосудистой патологии.

Ключевые слова: иммунный статус, маркеры воспаления, брюшная аорта, эхография.

UDC 616-085:612.017:616.13

V. M. Yurlov, P. M. Piskovatsky, S. V. Shpack
IMMUNE STATUS, INFLAMMATION MARKERS AND ECHOGRAPHIC
CHARACTERISTIC OF THE ABDOMINAL AORTA'S WALL

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

103 patients were examined. The manifestative cardiological pathology is revealed in 32 persons. All the examined were carried out echography of the abdominal aorta with computer processing of the received images. The data about immune status and laboratory inflammation markers were also estimated.

It is revealed, that absence of vascular defeats is associated with the least expressed strain of the immune homeostasis. Vascular changes at significant hypercholesteremia are connected with functional failure of humoral immunity. Lipid unassociated productive defeat is associated with activation system of lymphocytes. Significant and insignificant lipid associated defeat correspond with an intermediate condition of immune homeostasis. The received data confirm necessity of immunity correction for vascular pathology treatment.

Key words: immune status, inflammation markers, abdominal aorta, echography.

Сьогодні чимала кількість робіт присвячена взаємозв'язку маркерів запалення і порушень імунного гомеостазу з розвитком судинної патології. Так, існують відомості щодо ролі стану специфічної та неспецифічної резистентності у патогенезі атеросклерозу [1], гострого коронарного синдрому [2], серцевої недостатності [3] та метаболічного синдрому [4]. Оскільки перераховані вище дані ілюструють велику кількість доведених фактів і недоведених теорій, які майже не мають практичного втілення, сучасний етап розвитку уявлень про роль порушень імунного гомеостазу в генезі судинної патології можна вважати накопичувальним. Таким чином, розробка і практичне впровадження сучасних технологій ультразвукового ангіосканування з використанням комп'ютерних систем [5] сприятиме подальшому

вивченню цієї проблеми та визначенню прикладного значення накопичених теоретичних даних.

Метою даної роботи є вивчення взаємозв'язку ехографічної картини уражень стінки черевної аорти (ЧА) з показниками імунного статусу і маркерами запалення.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2002–2005 рр. нами комплексно обстежено 103 пацієнти віком від 18 до 68 років, включених у рандомізоване дослідження: 44 — чоловічої статі й 59 — жіночої, середній вік відповідно становив $(34,5 \pm 13,8)$ і $(40,6 \pm 14,2)$ року. За медичною допомогою з приводу помірно вираженої маніфестної патології серця і судин (гіпертонічна хвороба I–II стадій, стенокардія, постінфарктний кардіосклероз, серцева недо-

статність I–II А стадій), діагностованої на основі загальноприйнятих критеріїв [6], звернулося 32 (31,1 %) хворих. Некардіологічна патологія травного тракту (гастродуоденіт, гепатит, жовчнокам'яна хвороба), дихальної системи (хронічний бронхіт, пневмонія), нирок (пієлонефрити, сечокам'яна хвороба), крові (анемії) тощо діагностована у 71 пацієнта.

Усім обстеженим проводилося ультразвукове дослідження ЧА (апарат SONOACE-600, Medison Co., Ltd.), доповнене комп'ютерною обробкою 6–9 поперечних М-зображень судини через кожні 1,5–2,0 см її довжини (умовні сегменти). Для близького і віддаленого відносно датчика фрагментів судинної стінки на рівні кожного сегмента визначалися товщина в міліметрах, ехоцильність в умовних одиницях яскравості Adobe Photoshop, а також показник її еластичності, систолічний індекс — процент розширення просвіту ЧА під час систоли [5]. На основі сегментарних значень цих показників розраховувалося значення індексу ліпідасоційованих змін стінки ЧА (ІЛАЗ, заявка на винахід а 2005 04142 від 29.04.2005) та її анізоденситет — різниця між ехоцильністю близького і далекого фрагментів.

Усім обстеженим проводилося також дослідження імунного статусу [7] з урахуванням таких показників: загального вмісту лейкоцитів і лімфоцитів крові, абсолютного і відносного вмісту їх субпопуляцій, рівнів імуноглобулінів класів М, А, G. Рецепторну активність клітинної ланки імунітету досліджували за допомогою реакцій розеткоутворення з еритроцитами барана [8] із визначенням фракцій Т-лімфоцитів із високою (ТЛ_{вра}) і низькою (ТЛ_{нра}) рецепторною активністю, а також рецепторно неактивних 0-лімфоцитів (0Л_{рн}). Циркулюючі імунні комплекси визначали за допомогою осадкових реакцій із 3,5 і 7,0%-м розчином поліетиленгліколю, а про їх дисперсність висновували за співвідношенням екстинцій отриманих розчинів — коефіцієнтом к. У ході роботи враховувалися також дані біохімічного і загального аналізів крові — рівень холестеринемії, сіалових кислот, серомукоїдів, С-реактивного білка, протеїнограма, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [9].

За рівнем холестеринемії, значеннями ІЛАЗ й анізоденситету стінки ЧА всіх пацієнтів було поділено на 5 груп згідно з запропонованою нами класифікацією [10]. Група 1, контрольна (n=9), — відсутність ураження ЧА; групи 2 (n=26) і 3 (n=45) — преліпідасоційоване і ліпідасоційоване ураження; група 4 (n=9) — судинні зміни при значній гіперхолестеринемії; група 5 (n=14) — продуктивне ліпіднеасоційоване ураження.

Вірогідність відмінностей між значеннями лабораторних показників у контрольній і дослідних групах оцінювалася за критерієм Краскелла — Уолліса [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено взаємозв'язок багатьох показників імунного гомеостазу і маркерів запалення з типом ураження стінки ЧА (таблиця).

Виходячи з таблиці, з типом ураження стінки ЧА пов'язані рівень лейкоцитів крові й абсолютний вміст загальних лімфоцитів за рахунок 0Л_{рн} (невірогідно, P<0,31) і ТЛ_{вра} (P<0,046), що узгоджується з наявними даними літератури [1; 2]. При цьому відносний вміст лімфоцитів крові та їх фракцій не був пов'язаний з типом судинного ураження.

Зі станом стінки ЧА були пов'язані і показники гуморальної ланки імунітету. Характерним при цьому є лише невірогідне зниження рівня IgM і підвищення рівня IgG у хворих 4-ї групи, а також неоднозначний взаємозв'язок IgA, що позначилося на співвідношеннях різних класів імуноглобулінів IgG/IgM і $IgG/(IgM + IgA)$. Цим можна пояснити вірогідні відмінності ступеня дисперсності циркулюючих імунних комплексів у групах обстежених осіб, а також зміни рівня альбумінів і γ -глобулінів та їх співвідношення в осіб 3–5-ї груп.

Рівні сіалових кислот, серомукоїдів, С-реактивного білка і ШОЕ не були безпосередньо пов'язані з типом ураження стінки аорти. Враховуючи дані літератури [6; 12], зазначені показники можуть виступати як фактори модифікації взаємозв'язку інших факторів зі станом судинної стінки та свідчити про гострофазні запальні реакції організму, що не встигають «вплинути» на стан стінки ЧА.

Не виявлено взаємозв'язку з типом ураження аорти таких показників, як рівні гранулоцитів, моноцитів, В-лімфоцитів і ТЛ_{нра}.

У подальшому, за допомогою радіальних діаграм (рисунок), нами проведена порівняльна характеристика профілів найбільш показових лабораторних даних у групах пацієнтів.

Отже, для осіб 1-ї групи характерними є найменш виражений ступінь активності клітинної ланки імунітету та дрібнодисперсний характер циркулюючих імунних комплексів.

Преліпідасоційоване і ліпідасоційоване ураження стінки ЧА, що відповідає віковим судинним змінам [10], асоційоване з помірною активністю клітинної ланки імунітету, а в осіб 3-ї групи — зі зміною дисперсності імунних комплексів у напрямку великих і середніх значень і тенденцією до диспротеїнемії.

Ураження стінки ЧА при значній гіперхолестеринемії (понад 5,5 ммоль/л) практично не відрізняється, за ехографічними даними, від ліпідасоційованого ураження, але пов'язане з більш частим виявленням маніфестної кардіологічної патології [10] та має власні характерні ознаки імунного гомеостазу. Так, у осіб 4-ї групи виявлено максимальне зрушення відношен-

Таблиця

Показники імунного статусу і маркери запалення у групах обстежених осіб, М±σ

№ групи	n	Лейкоц. загальні	Лімфоц. загальні	Т-лімфоц.	ТЛ _{вра}	ОЛ _{рн}	IgG	IgA	IgM	IgG/IgM	IgG/IgA+M	Коефіц. k	Альбум.	Гамма-глобул.	A/G-коєфіц.
1	9	4,63±1,12	1,84±0,85	0,78±0,39	0,40±0,21	0,82±0,35	9,70±1,80	1,67±0,23	0,97±0,30	11,4±5,5	3,9±1,3	2,3±1,8	51,8±2,1	21,0±1,5	2,49±0,24
2	26	5,55±1,86	1,89±0,63	0,89±0,32	0,51±0,22	0,74±0,28	11,02±2,17	1,54±0,28	0,97±0,21	12,0±3,9	4,5±1,3	2,0±1,4	51,4±1,6	20,8±1,1	2,51±0,21
3	45	5,16±1,04	1,80±0,47	0,85±0,27	0,49±0,16	0,73±0,23	11,11±2,28	1,66±0,43	1,01±0,23	11,5±3,3	4,3±1,2	1,5±0,6	50,7±2,2	21,5±1,3	2,39±0,26
4	9	5,63±1,42	1,94±0,56	0,90±0,27	0,54±0,21	0,78±0,25	12,61±2,43	1,52±0,18	0,86±0,22	15,4±4,1	5,4±1,1	1,4±0,3	48,6±0,7	22,1±1,1	2,25±0,18
5	14	6,01±1,37	2,38±0,81	1,16±0,44	0,74±0,37	0,93±0,31	11,93±2,41	1,74±0,41	1,05±0,27	12,1±4,1	4,5±1,3	1,8±0,6	51,5±2,2	22,0±1,2	2,33±0,23
P*		<0,098	<0,147	<0,081	<0,046	<0,31	<0,08	<0,27	<0,33	<0,158	<0,125	<0,03	<0,061	<0,025	<0,033

Примітка. *P — вірогідність за критерієм множинних порівнянь Краскелла — Уолліса відображає значущість міжгрупових відмінностей в цілому.

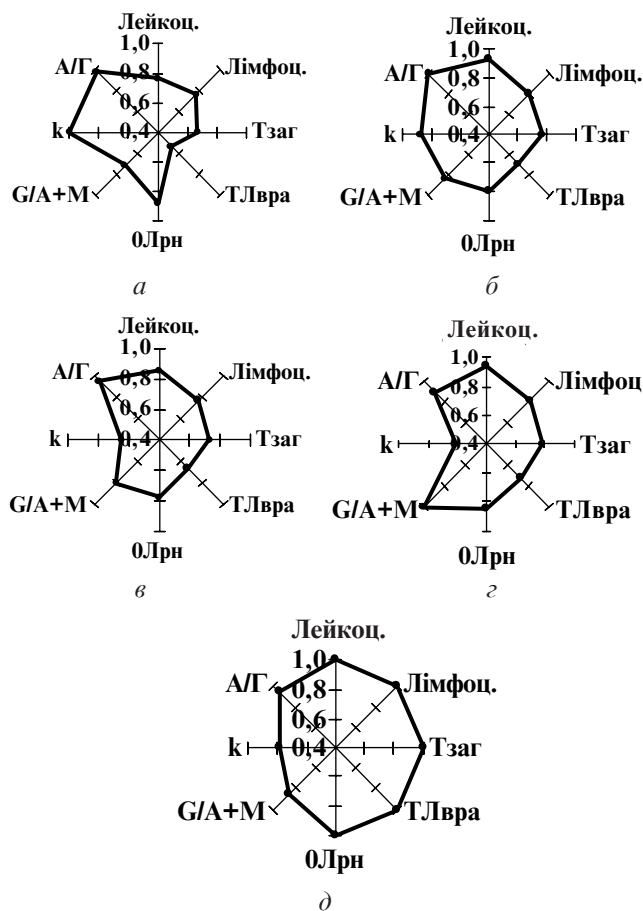


Рисунок. Імунний профіль при різних типах ураження стінки червової аорти: а — контрольна група; б — преліпідасоційоване ураження; в — ліпідасоційоване ураження; г — зміни стінки аорти при значній гіперхолестеринемії; д — продуктивне ліпіднеасоційоване ураження

Примітка. За одиницю прийнято максимальні значення показників у контрольній і дослідних групах: Лейкоц. — лейкоцити крові; Лімфоц. — загальні лімфоцити; Т_{заг} — загальні Т-лімфоцити; ТЛ_{вра} — Т-лімфоцити з високою рецепторною активністю; ОЛ_{рн} — рецепторно неактивні 0-лімфоцити; G/(A+M) — відношення вмісту IgG до сумарного вмісту IgA і IgM; k — коефіцієнт дисперсності циркулюючих імунних комплексів; A/G — відношення рівня альбумінів до рівня γ-глобулінів крові.

ня вмісту альбумінів до вмісту γ-глобулінів на користь останніх (диспротеїнемія), найбільше значення коефіцієнта G/(A+M), а також найменше значення коефіцієнта k, що свідчить про найвиразніше переважання у даній категорії осіб циркулюючих імунних комплексів середньої та великої дисперсності на фоні переважального синтезу імуноглобулінів класу G.

Ліпіднеасоційоване продуктивне ураження стінки ЧА, що відповідає найвищій частоті виявлення маніфестної кардіологічної патології [10], пов'язане з високим рівнем активності клітинної ланки імунітету. При цьому у хворих 5-ї групи виявлено перевищення верхньої межі норми середнього вмісту рецепторно неактивних ОЛ_{рн} із супровідною гіпергаммаглобулінемією.

Висновки

1. Відсутність ураження стінки ЧА асоційоване з найменшим напруженням, «станом спокою» імунного гомеостазу, про що свідчать низькі рівні лейкоцитів і лімфоцитів крові та їх субпопуляцій, найбільш оптимальне співвідношення білкових фракцій і концентрацій імуноглобулінів G, A і M.

2. Зміни стінки ЧА при значній гіперхолестеринемії асоційовані з порушенням функціонування гуморальної ланки імунітету і з супровідною диспротеїнемією, а продуктивне ліпіднеасоційоване ураження — з активацією клітинної ланки імунітету. Будь-яких особливостей імунного статусу при ліпідасоційованому та преліпідасоційованому ураженні судинної стінки нами не виявлено.

3. Наявність тісного взаємозв'язку імунних порушень із типами уражень стінки ЧА підтверджує необхідність їх корекції при лікуванні судинної патології. Комплексний вітальний моніторинг стану стінки аорти й імунного гомеостазу є ефективним засобом контролю при розробці відповідних терапевтичних методик.

ЛІТЕРАТУРА

1. Покровская Е. В. Атеросклероз и иммунная система (по материалам семинара Европейского общества атеросклероза) // Кардиология. — 2001. — № 10. — С. 69-73.
2. Сыволап В. Д., Пивовар С. Н., Сыволап В. В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с острым расстройством коронарного кровообращения // Лікар. справа. — 2003. — № 3-4. — С. 29-31.

3. Визир А. Д., Визир В. А., Березин А. Е. Иммунная и воспалительная активация как новая концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности (обзор литературы) // Журн. АМН України. — 2000. — № 2. — С. 264-278.

4. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом / В. Д. Забелина, В. М. Земсков, А. М. Мкртумян и др. // Терапевт. архив. — 2004. — № 5. — С. 66-72.

5. UA, Деклараци́йний патент № 63154 А, МПК7: А61В8/08. «Спосіб ультразвукової діагностики уражень черевної аорти» / Писковацький П. М., Шпак С. В. — ОДМУ. — Заявл. 04.02.2003; опубл. 15.01.2004. — Бюл. № 1.

6. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 6. — Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Мед. лит., 2002. — 464 с.

7. Клиническая иммунология / Под ред. А. В. Караулова. — М.: Мед. информ. агентство, 1999. — 604 с.

8. Technical aspects of the Rosette-tests used to detect human complement (B) end used erythrocyte-binding (T) lymphocyte / N. Mendes, M. Tolnai, N. Silveria et al. // J. Immunol. — 1977. — Vol. III. — P. 860-867.

9. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В. В. Меньшикова. — М., 1987. — 368 с.

10. Шпак С. В. Ехографічна картина ураження черевної аорти при різних рівнях холестеринемії і перспективи диференційованої судинної терапії // Одес. мед. журнал. — 2006. — № 2. — С. 84-87.

11. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2001. — 408 с.

12. Общие и связанные с липидами сиаловые кислоты при первичных и вторичных гиперлипидопропротеидемиях / М. Г. Творогова, Т. А. Рожкова, В. П. Лупанов и др. // Терапевт. архив. — 1997. — № 1. — С. 23-25.

УДК 616-009.24:616-008.853

Р. С. Вастьянов, канд. мед. наук,
А. А. Олійник, канд. мед. наук,
О. А. Шандра, д-р мед. наук

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЕПІЛЕПСІЇ ТА ЗАПАЛЕННЯ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-009.24:616-008.853

Р. С. Вастьянов, А. А. Олейник, А. А. Шандра
ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭПИЛЕПСИИ И ВОСПАЛЕНИЯ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Авторы приводят данные собственных экспериментальных исследований, а также обсуждают результаты исследований других авторов в пределах одной проблемы — взаимосвязи эпилепсии и воспалительной реакции головного мозга. Показано, что одновременно с развитием экспериментального судорожного синдрома в мозгу животных существенно усиливается выработка определенных субстанций, в том числе и противовоспалительных цитокинов, основными представителями которых являются фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1-бета. При хронических судорогах значительно возрастает содержание противовоспалительных цитокинов не только в ткани мозга, но и в сыворотке крови и ЦСР, что свидетельствует о генерализации опосредованного цитокинами ответа организма. Результаты эксперимента подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. Авторы пришли к выводу о наличии значительного количества экспериментально-клинических доказательств важной роли воспалительного процесса в патофизиологических механизмах эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, судороги, головной мозг, воспаление, цитокины.

Authors outline their own experimental data as well as other experimental results concerning the problem of possible interrelation between epilepsy and brain inflammation. It was shown an increased production of different molecules including proinflammatory cytokines, representatives of which are tumor necrosis factor-alpha and interleukine-1-beta, starting simultaneously with the experimental seizure syndrome. Proinflammatory cytokines levels increase not only in the brain but also in plasma and cerebro-spinal fluid during the chronic seizures that are in favour of host response generalization due to cytokines involvement. Experimental results are proved by the numerous clinical data. The authors concluded about the numerous experimental and clinical data proved the inflammation importance in the epilepsy pathophysiological mechanisms.

Key words: epilepsy, seizures, brain, inflammation, cytokines.

Сьогодні існують переконливі дані про взаємозв'язок вироблення та секреції прозапальних цитокінів із виникненням судом [1–4], активністю нейронів та їхнім відновленням після ушкоджень [5], загибеллю нейронів, посиленою проліферацією глії та підвищеною проникністю гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [6], а також із підсиленням нейрогенезу внаслідок судом [7; 8], як і свідчать про те, що в мозку тварин під час відтворення експериментального судомного синдрому починаються запальні реакції.

Метою цієї роботи було узагальнення існуючих даних про взаємозв'язок між запаленням і епілепсією та висвітлення нез'ясованих питань, що є завданням подальших досліджень.

Центральна нервова система (ЦНС) є імуннезалежною внаслідок наявності в ній ГЕБ, відсутності лімфовідтоку та невеликої кількості моноцитів і лімфоцитів. Більше того, ЦНС можна назвати *спеціалізованою імунною системою* [9], оскільки наявні дані свідчать про те, що імунні й запальні реакції ініціюються в ЦНС або як реакція негайної відповіді, або як варіант сформованої імунної відповіді сповільненої дії з залученням до неї периферичних нервових тканин. Взаємодія між системами негайного та сповільненого реагування в ЦНС при дії патогенних факторів відбувається за участі запальних медіаторів, найбільш важливими серед яких є цитокіни та система Toll-like рецепторів (TLR) [10].

Для кращого розуміння матеріалу вважаємо за необхідне зупинитися на основних особливостях і механізмах перебігу запалення в ЦНС. Відомо, що запалення мозку — це стан, який характеризується появою в мозку низки молекул (цитокінів і традиційних медіаторів запальних реакцій), яку неможливо визначити в ньому (або наявної у незначних концентраціях) за фізіологічних умов. Названі вище молекули виробляються клітинами імунної системи у відповідь на дію різних патогенних стимулів. Загальновідомо, що запальні медіатори продукуються паренхіматозними клітинами мозку — мікроглією, астроцитами і нейронами, клітинами ГЕБ і *plexus chorioid*. Розповсюдженням засо-

бом викликання швидкої запальної відповіді є введення в організм тварин ліпополісахариду (ЛПС) — компонента зовнішньої оболонки мембрани грамнегативних бактерій. При потрапленні в організм ЛПС контактує зі специфічними TLR-рецепторами й імунними клітинами, активація яких, а також інших зв'язаних з цим процесом запальних реакцій, ініціює каскад низхідних імунних процесів, в опосередкуванні яких залучені рецептори до інтерлейкіну-1 (ІЛ-1). Слід зазначити, що при цьому до опосередкування запальної відповіді в ЦНС залучається апарат так званої ранньої генної відповіді; доведено, що внаслідок активації TLR-рецепторів активується система ядерного фактора κB (ЯФ- κB), яка підсилює експресію генів, відповідальних за синтез цитокінів, хемокінів, білків системи комплементу, циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та індуктивної ізоформи оксиду азоту [11; 12] (рис. 1).

Нещодавно в ЦНС були ідентифіковані два підтипи сімейства TLR-рецепторів — другий і четвертий: показана їх локалізація в клітинах мікроглії, макрофагах, *plexus chorioid*, клітинах церебральних судин і епендимальних клітинах шлуночків мозку [12; 13]. Кількість цих рецепторів значно зростає у відмічених ділянках ЦНС після введення ЛПС, що показує прямий механізм ініціації запальної реакції, а не тільки опосередкований через активність цитокінів і запальних медіаторів у крові [14]. Активація мікроглії при ендотоксичних реакціях є максимальною вираженістю імунної відповіді ЦНС при запаленні, що доповнюється також, разом зі збільшенням кількості моноцитів, нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові, появою в крові деяких прозапальних субстанцій [11; 12]. Таким чином, у ЦНС при дії різних патогенних факторів ініціюються реакції альтерації — першої стадії запалення.

Для уточнення специфіки перебігу процесів ексудації в ЦНС необхідно коротко зупинитися на особливостях функціонування ГЕБ і його ролі в опосередкуванні процесів запалення в ЦНС. Як переважно клітинна структура ГЕБ, локалізована в периваскулярному просторі в

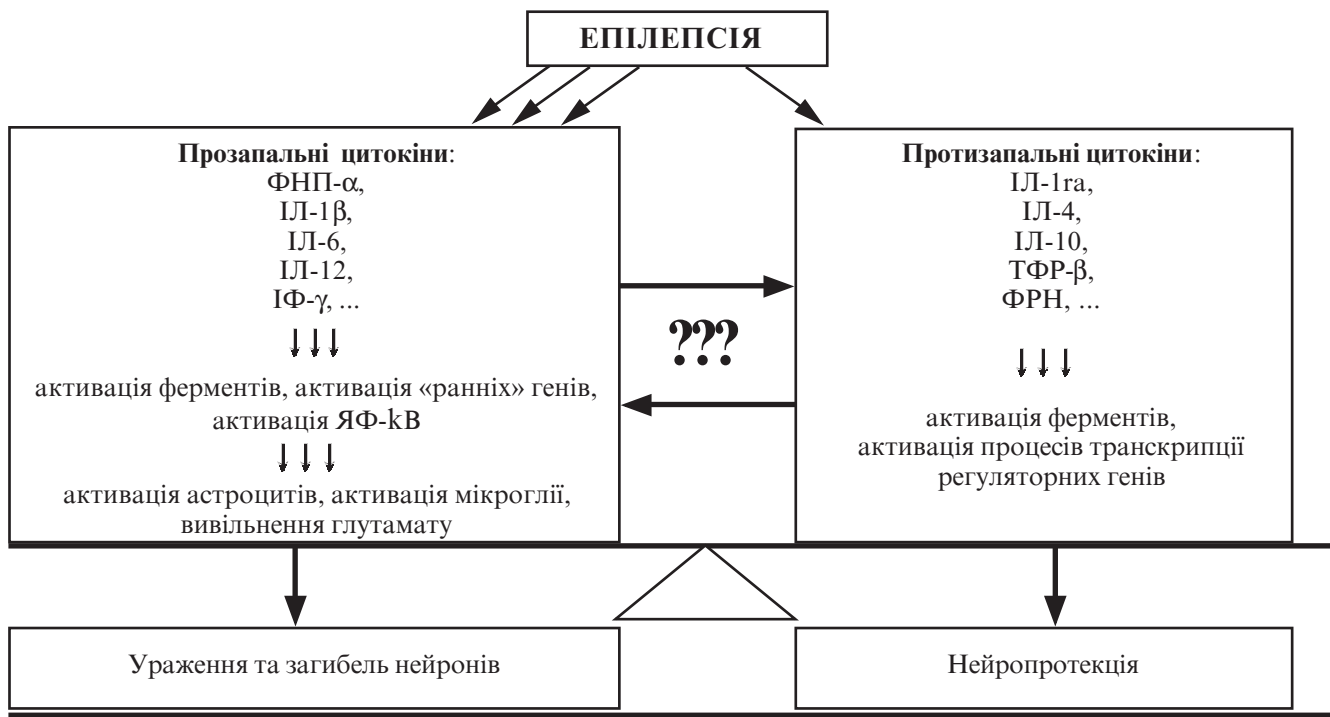


Рис. 1. Функціональна взаємодія про- і протизапальних цитокинів за умов епілепсії. Подані основні представники сімейств цитокинів та їх ефекти, частина з яких аналогічна ефектам при процесі запалення

ЦНС і складається зі щільно прилеглих один до одного нефенестрованих ендотеліоцитів. Робота ГЕБ залежить від нормального функціонування периваскулярно розташованих клітин мікроглії, астроцитів і базальної мембрани, які межують із капілярами й іншими судинами мікроциркуляторного русла, за якими кров надходить до головного мозку. За нормальних умов ГЕБ спричинює захисну дію в ЦНС, обмежуючи надходження до неї субстанцій із плазми крові й імунних клітин. Проникність ГЕБ збільшується при різних захворюваннях ЦНС і патологічних процесах — судомному синдромі [15], інфекційних, травматичних й ішемічних процесах у ЦНС. При епілепсії та інших неврологічних захворюваннях, які супроводжуються появою судом, рекомендується вживати заходів щодо збільшення проникності ГЕБ, а також зміни його клітинного складу [16].

Посилене вироблення прозапальних цитокинів ендотеліальними клітинами ГЕБ, циркулюючими імунними комплексами, паренхіматозними клітинами мікроглії мозку й астроцитами під час запалення сприяє посиленому синтезу молекул адгезії, активації металопротеїназ, катаболізму арахідонової кислоти на рівні церебральних судин мікроциркуляторного русла [15; 17; 18]. Вказані процеси підсилюють проникність ГЕБ, причому детальні механізми цього явища ще не встановлені [18]. Отже, ми згадали третій компонент запальної реакції — проліферацію, яка включається з самого початку запалення та джерелом якої є тканини мезенхі-

ми, клітини капілярів, адвентиційні клітини, фібробласти та ін.

Таким чином, узагальнюючи викладені дані, акцентуємо увагу на тому, що внаслідок патогенного ушкоджуючого впливу на мозок у ньому ініціюються запальні реакції, спрямовані на захист від патогенної дії. У відповідь на ішемічну, травматичну, токсичну й інші ушкоджуючі дії ЦНС виробляє достатньо потужну ранню імунну відповідь, яка виявляється в істотному збільшенні секреції прозапальних цитокинів: фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-α), ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-12, інтерферону-гамма (ІФ-γ) (див. рис. 1), які за нормальних умов продукуються тканиною мозку в незначних концентраціях [5].

Отже, всі три стадії запальної реакції послідовно перебігають у головному мозку за умов його ушкодження, зокрема спричиненого дією конвульсивних стимулів. Наявні дані є передумовою проведення досліджень, спрямованих на пошук відповіді щодо справедливості припущення про взаємозв'язок епілепсії та, зокрема, епілептиформної активності (ЕпА) і запалення.

Доведено значне збільшення вироблення прозапальних цитокинів та інших маркерів негайної імунної відповіді (простагландинів і ферментів їх синтезу, ЯФ-kВ системи, TLR-рецепторів, системи комплементу) в нейронах та глії мозку за умов експериментального епілептичного статусу (ЕпСт), а також після судом, індукованих електричною стимуляцією (ЕС) утворень мозку або введенням хімічних епілептогенів [1; 2; 19–22]. Протягом 30 хв після іні-

ціації судом у мозку гризунів значно зростає концентрація м-РНК, а також цитокінів — ІЛ-1 β , ФНП- α й ІЛ-6, повертаючись до базальних значень протягом 48–72 год після початку судом [1]. Необхідно зазначити, що концентрація ІЛ-1 β залишається підвищеною в мозку щурів із спонтанними судомами протягом 60 діб після відтворення ЕпСт і розвитку спонтанних судом [1]. Крім того, було виявлено, що синтез цитокінів істотно збільшувався у ділянках мозку, залучених до процесу ініціації та розповсюдження ЕпА [1; 20; 23]. Докази збільшеної продукції молекул цитокінів у мозку тварин були також отримані в дослідях на генетичних моделях аудіогенних судом, а також на моделі кіндлінгу [21; 24].

Здійснені нами дослідження виявили істотне збільшення концентрації ФНП- α в мозку і плазмі крові у щурів із кіндлінгом мигдалика. При цьому досліджувані концентрації цитокіну, відмічені через 24 год після останньої тестуючої ЕС мигдалика, в мозку в 1,9 разу, а в крові в 6,3 разу перевищували відповідні показники в контрольних спостереженнях [25]. За аналогічних умов було доведено збільшення концентрації ІЛ-1 β в мозку (у 4 рази) і плазмі крові (у 6,5 разу) [26].

Були також досліджені ендогенні концентрації ФНП- α в корі головного мозку і мозочку щурів. За умов ЕС кіндлінгу мигдалика концентрації досліджуваного цитокіну в тканинах кори головного мозку, до яких також потрапили утворення лімбічної системи, в 2,2 разу, а в мозочку — в 2,1 разу перевищували відповідні показники у щурів контрольних груп [27]. Проте за умов ЕС мозочка концентрації ФНП- α в тканинах кори мозку і мозочка не відрізнялися істотно від відповідних показників у щурів контрольних груп. Отже, застосувавши порівняльний підхід при визначенні концентрації ФНП- α в тканинах різних утворень мозку при ЕС мигдалика і мозочка, ми очікували дістати протилежні результати, оскільки вказані утворення мозку належать до різних систем щодо можливості їх впливу на епілептогенез. Відомо, що внаслідок ЕС мигдалика ініціюється ЕпА [28], а при ЕС мозочка встановлені протиепілептогенні ефекти [28; 29].

Ймовірно, що за умов кіндлінгу підвищене вироблення ІЛ-1 β відбувається під впливом первинного збільшення продукування ФНП- α . Необхідно також зазначити, що у щурів лінії WAG/Rij, генетично схильних до абсансних судом, у віці 2–6 міс рівень ФНП- α не змінювався [30], що дозволяє припустити модель-специфічну роль даного цитокіну в епілептогенезі. Отримані результати про істотне підвищення рівня ФНП- α у кіндлінгових щурів відповідають даним про значне збільшення концентрації ФНП- α і м-РНК ІЛ-1 β через 2 год після завер-

шення кіндлінгових судом у щурів [21]. Причому концентрація ендогенного ФНП- α за цих умов практично вдвічі перевищувала аналогічні показники у щурів після внутрішньогіпокампулярного введення каїнової кислоти (КК) [2]. Наведені дані свідчать, що значення інтерлейкінів за умов кіндлінг-викликаного ЕпА полягає, ймовірно, в створенні передумов щодо дії проепілептичних факторів, що дозволяє виключити безпосередню дію цитокінів на процеси деполяризації мембрани, які є ключовими в реалізації конвульсивної дії КК [31].

Можна припустити, що проепілептогенні ефекти цитокінів зумовлені полегшенням процесу розповсюдження ЕпА, але не зниженням порога виникнення судомного синдрому. Наші дані, що довели схожість концентрації ФНП- α за умов кіндлінгу мигдалика в корі мозку та ділянках лімбічної системи, відомих зниженням порогом ініціації судомних реакцій, і в тканині мозочка [27], свідчать про залучення вказаних структур мозку до процесу формування кіндлінгових судом [28]. Високі рівні ФНП- α у кіндлінгових щурів протягом кількох годин після закінчення судом дозволяють також припустити, що його підвищені концентрації можуть брати участь у механізмах розвитку та зберігання підвищеної судомної чутливості [28; 32].

Мікроглія й астроцити — перші клітини-продуценти цитокінів під час судом — також є головним джерелом синтезу прозапальних субстанцій у мозку. Встановлено також, що під час судом швидко збільшується кількість рецепторів ІЛ-1 β і ФНП- α [33; 34], що дозволяє припустити їх опосередкований вплив на процеси збудливості нейронів. Цитокінові рецептори з'являються на астроцитах через кілька годин після ініціації судом і в тих ділянках мозку, де спостерігається дегенерація нейронів. При цьому цитокіни, взаємодіючи з рецепторами гліальних клітин, спричинюють вироблення й вивільнення цитотоксичних та/або нейротрофічних молекул, які згодом визначають формування захисних або дегенеративних змін у нейронах. Так, було доведено, що ІЛ-1 β і ФНП- α , залежно від своєї позаклітинної концентрації та характеру дії на тканини, впродовж патологічних процесів можуть підсилювати та послаблювати нейротоксичність, викликану дією аналогів збуджуючих NMDA-рецепторів у організмі культурі клітин [35].

Вироблення прозапальних цитокінів, які сприяють активації великої кількості генів, відповідальних за продукування медіаторів запалення [5; 19], супроводжується синтезом проти-запальних субстанцій і, особливо, білків, які здатні зв'язувати молекули й сприяти запобіганню чималого ушкодження. Основними серед них є антагоніст ІЛ-1 рецепторів (ІЛ-1ra), ІЛ-4,

ІЛ-10, трансформуючий фактор росту-бета (ТФР- β), фактор росту нерва (ФРН) та ін. (див. рис. 1). Так, доведено посилення вироблення ІЛ-1 α після гострих судом, ЕпСт та у кіндлінгових тварин [1; 2; 21; 36].

Прозапальні цитокіни активують діяльність деяких ферментів, включаючи ЦОГ-2, яка обмежує утворення простагландинів. Під час судом активність ЦОГ-2 зростає в нейронах гіпокампа та у глії [12; 22]. Підвищення активності ЦОГ-2 впродовж судом зазначається протягом 72 год з моменту їх початку, проте експресія даного ферменту в астроцитах і гліальних клітинах ще довго залишається підвищеною, аж до кількох тижнів. Така тривала експресія ЦОГ-2 в глії, аналогічна експресії для рецепторів ІЛ-1 β і ФНП- α , є типовою для тих ділянок та утворень мозку, в яких спостерігається загибель нейронів, що свідчить про взаємозв'язок активності ЦОГ-2 і процесів нейродегенерації.

Докази того, що судоми можуть ініціювати тривалі запальні реакції, стали поштовхом до проведення досліджень з метою з'ясування: чи може стан тривалого запалення в ЦНС знизити поріг виникнення судом, а також сприяти ушкодженню мозку? Відповіді на ці питання дослідники шукали в експериментах із трансген-

ними мишами з гіперекспресією прозапальних цитокінів у гліальних клітинах, а також при збільшенні ендогенної концентрації прозапальних молекул за допомогою їх внутрішньомозкового введення або при стимуляції їх ендогенного вироблення з допомогою екзогенних запальних стимуляторів.

У наших дослідженнях було доведено, що при системному введенні ФНП- α низькою дозою 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ через 24 год після останньої ЕС мигдалика у кіндлінгових щурів посилюється вираженість поведінкових і ЕЕГ проявів судомної активності. Проведення тестуючої ЕС мигдалика (через 24 год після екзогенного введення ФНП- α) призводило до збільшення кількості щурів із генералізованими клоніко-тонічними нападами, порівняно з аналогічними даними у кіндлінгових щурів без введення цитокіну [25]. Після введення ФНП- α в ЕЕГ спостерігалось подовження часу генерації ЕпА. При цьому ФНП- α істотно змінював патерн хвиль ЕЕГ, а саме в гіпокампі на 22 % знизилася потужність δ -активності, без зміни θ -активності та збільшення потужності α - і β -хвиль (рис. 2). Найбільш вираженими впливами ФНП- α на ЕЕГ були збільшення потужності α -хвиль у всіх досліджуваних утвореннях мозку, що можна розцінити як наслідок розгальмовування таламіч-

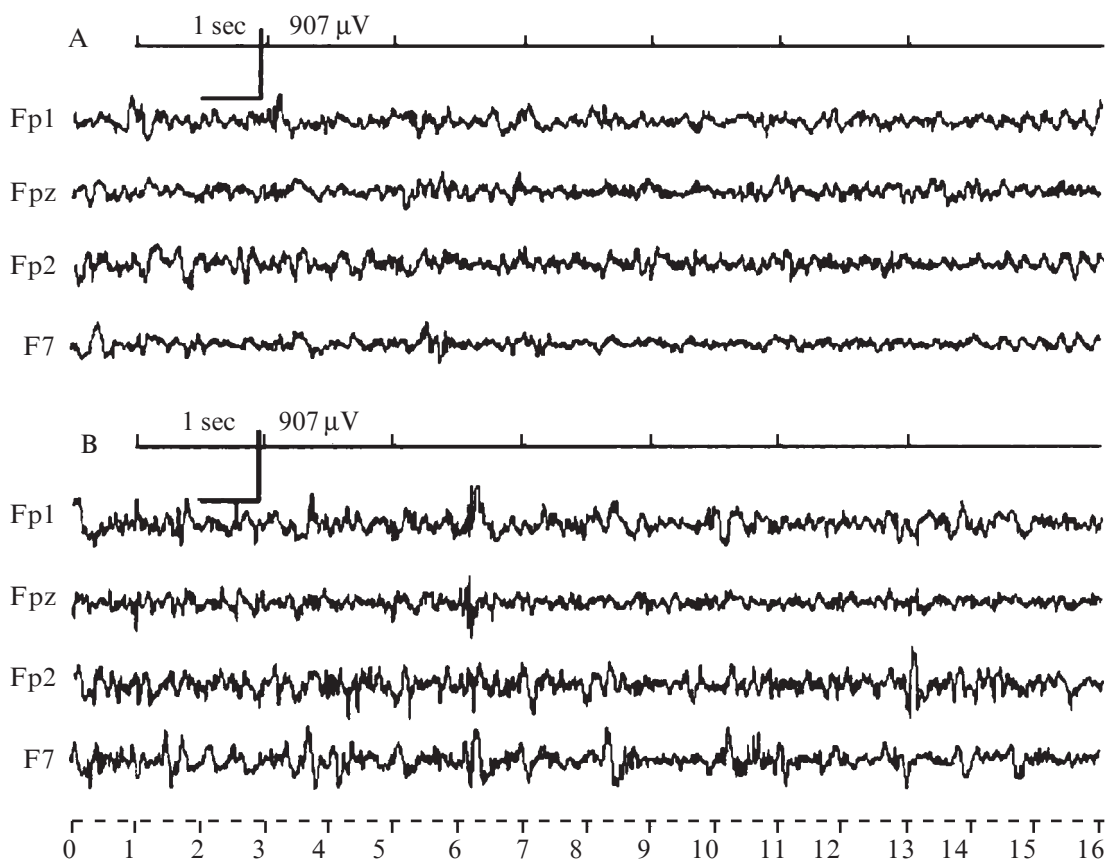


Рис. 2. Варіант ЕЕГ щура з електростимуляційним кіндлінгом мигдалика до (фрагмент А) та після внутрішньочеревинного введення ФНП- α (фрагмент В)

Fp1 — ліва потилична кора; Fpz — ліва фронтальна кора; Fp2 — лівий мигдалик, F7 — лівий гіпокамп [25]

них впливів на утворення кори великих півкуль [37]. Отримані на цей час центральні ефекти досліджуваного цитокіну після його внутрішньо-очеревинного введення свідчать про факт проникності ГЕБ для нього в умовах кіндлінгових судом, що підтверджує наведене вище припущення про взаємозв'язок запалення і судом, з одного боку, і порушення проникності ГЕБ і судом, з другого.

У дослідах *in vivo* на диких мишах і мишах із нок-аутом ФНП- α було встановлено, що ФНП- α знижує інтенсивність судом при взаємодії з р75-типом ФНП- α рецепторів. У трансгенних мишей із вираженим збільшенням експресії ФНП- α в глії спостерігається зниження чутливості до КК-викликаних судом [23]. Наведені різнобічні дані можна пояснити або різними концентраціями ФНП- α , або гетерогенністю рецепторів, з якими реагує дана молекула за умов певної експериментальної моделі. Враховуючи це, варто зазначити, що ФНП- α у відносно великих концентраціях знижує інтенсивність судом, спричинених *Shigella dysenteriae*, тимчасом як низькі концентрації цієї речовини мають просудомну дію [3]. Нагадаймо, що в наших дослідженнях введення відносно малої дози ФНП- α також спричиняло проепілептогенну дію [25].

На моделях гіпокампальних судом та ЕпСт у щурів було доведено, що введення ІЛ-1 β у концентрації, еквівалентній такій після судом, сприяє зростанню загального часу КК-викликаних судом [2]. При внутрішньомозкових введеннях ІЛ-1 α встановлені виражені протисудомні ефекти [38]. Гіперекспресія ІЛ-1 α у мишей сприяє зниженню судомної чутливості [36]. Ці дані свідчать про просудомний ефект збільшення концентрації ІЛ-1 β , що також підтверджує доведений раніше факт посилення під його впливом глутаматергічної нейротрансмісії [2].

Результати дослідів, виконаних на трансгенних мишах, дозволяють припустити, що наявність базального хронічного рівня запального процесу в мозку може створити передумови розвитку судомної активності та сприяти подальшим неврологічним порушенням. У зв'язку з цим треба зазначити, що після системного введення ЛПС у мишей істотно знижується поріг пентилентетразол-викликаних судом, а також спостерігається пригнічення цих судом при застосуванні протизапальних препаратів [39].

З клінічної точки зору, роль запалення в патофізіологічних механізмах епілепсії у людини не до кінця з'ясована, хоча про участь запалення в епілептогенезі свідчать численні клініко-експериментальні дані [23; 24; 40–43]. Експериментальні та клінічні дослідження підтверджують наявність різних медіаторів запалення в мозку, ЦСР і крові пацієнтів, хворих на скро-

неву епілепсію. Зокрема, при дослідженні вилучених протягом оперативного втручання ділянок мозку у хворих на епілепсію були отримані переконливі докази наявності в них вираженого хронічного запалення, яке практично в усіх випадках супроводжувалося загибеллю нейронів, розвитком реактивного гліозу або мальформацією будови кори великих півкуль [40]. Ці дані, разом із доведеними протисудомними ефектами протизапальних препаратів у деяких випадках стійких до лікування епілепсій [44], свідчать про те, що стан хронічного запалення в мозку, ймовірно, залучений до процесів епілептогенезу і пов'язаних із ним віддалених ефектів [23].

Таке припущення підтверджене функціональними дослідженнями в експериментальних умовах, за результатами яких було доведено, що деякі прозапальні молекули підсилюють судомні реакції, знижують судомний поріг або ініціюють відстрочені судоми. Підвищена судомна чутливість і виникнення спорадичних самовільних судом у тварин із гіперекспресією цитокінів також дозволили нам припустити, що відстрочені самовільні судоми можуть виникнути внаслідок хронічного запального стану мозку.

У зв'язку з цим варто пригадати, що стан скороминущого та контрольованого запалення в мозку, що спостерігається протягом розвитку ендотоксичних реакцій, є адаптаційною відповіддю організму, спрямованою на захист від дії патогенного стимулу [11]. Проте якщо запалення в мозку продовжується тривало або не має чітких контролюючих механізмів, то в такому випадку нейрони першими стають об'єктами структурних змін у ЦНС унаслідок ініціації ЕпА, яка індукує низку подальших змін і порушень.

Насамкінець треба зазначити, що Копелоф і співавтори [45] (1942) показали, що імунний напад на чужорідний антиген, введений у кору мозку мавп, індукує епілептичні судоми, та припустили, що автоімунні механізми відіграють важливу роль в патогенезі епілептичного синдрому, який виникає внаслідок травматичного або інфекційного ураження мозку. Не дивлячись на таке прозорливе припущення, необхідно було ще більше 50 років для отримання вагомих доказів щодо участі імунних механізмів в епілептогенезі. Протягом останніх років накопичена низка важливих результатів, які переконливо свідчать про участь імунних механізмів у патогенезі деяких рідкісних форм епілепсії в клініці, наприклад при енцефаліті Расмуссена [46]. Нині встановлено, що залучення прозапальних молекул до патогенезу і наслідків судом є достатньо доведеним і ґрунтується, в основному, на переконливих даних експериментальних досліджень. Експерименти

з уведенням цитокінів гризунам довели, що запалення мозку порушує збудливість нейронів, їх виживання, нейрогенез і функцію ГЕБ. Протизапальна терапія ефективна як при експериментальних судомомах, так і при деяких клінічних формах епілепсії. Вальпроат натрію та деякі інші протисудомні засоби сповільнюють вироблення прозапальних цитокінів. Виразність запальних реакцій у мозку суттєво залежить від стану тканинного мікрооточення, вироблення медіаторів запалення, функціонального стану клітин-мішеней і тривалості запалення. Тривала хронічна стимуляція прозапальними та пов'язаними з ними молекулами, що спостерігається в тканинах мозку при його ушкодженнях, бере участь у появі та прогресуванні епілептичного синдрому. Разом із тим, деякі прояви імунних і запальних реакцій, які спостерігаються при патології, в тому числі при епілепсії, відіграють захисну роль. Диференціювання таких захисних реакцій має дуже важливе значення для клініки. Варто відмітити факт обмеженої можливості для проведення необхідних для підтвердження вказаних висновків клінічних спостережень у пацієнтів, хворих на епілепсію. Клінічні дані, наведені в літературі, отримано у пацієнтів із різними типами судомних нападів. При цьому більш переконливими є результати дослідження ділянок мозку, вилучених під час оперативного втручання у пацієнтів із тривалими і резистентними формами епілепсії. Враховуючи все викладене, для подальших висновків про патогенетичну роль запалення на різних стадіях епілептогенезу необхідний цілий взаємозв'язаний комплекс експериментально-клінічних робіт щодо вивчення прямої та непрямої дії цитокінів на різні типи судомного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Inflammatory* cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus / M. G. De Simoni, C. Perego, T. Ravizza et al. // *Eur. J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 12. — P. 2623-2633.
2. *Interleukin-1beta* immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures / A. Vezzani, M. Conti, A. De Luigi et al. // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 5054-5065.
3. *Yuhas Y., Weizman A., Ashkenazi S.* Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in *Shigella dysenteriae*-related seizures // *Infect. Immun.* — 2003. — Vol. 71. — P. 2288-2291.
4. *Profound* increase in sensitivity to glutamatergic but not cholinergic agonist induced seizures in transgenic mice with astrocyte production of IL-6 / H. Samland, S. Huitron-Resendiz, E. Masliah et al. // *J. Neurosci. Res.* — 2003. — Vol. 73. — P. 176-187.
5. *Allan S. M., Rothwell N. J.* Cytokines and acute neurodegeneration // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 2. — P. 734-744.
6. *Schobitz B., Ron De Kloet E., Holsboer F.* Gene expression and function of interleukin-1, interleukin-6 and tumor

necrosis factor in the brain // *Prog. Neurobiol.* — 1994. — Vol. 44. — P. 397-432.

7. *Monje M. L., Toda H., Palmer T. D.* Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis // *Science.* — 2003. — Vol. 302. — P. 1689-1690.
8. *Inflammation* is detrimental for neurogenesis in adult brain / C. T. Ekdahl, J. H. Claassen, S. Bonde et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 13632-13637.
9. *Ransohoff R. M., Kivisakk P., Kidd G.* Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system // *Nat. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 569-581.
10. *Akira S., Takeda K., Kaisho T.* Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 675-680.
11. *Rivest S.* Molecular insights on the cerebral innate immune system // *Brain. Behav. Immun.* — 2003. — Vol. 17. — P. 13-19.
12. *Cooperation* between Toll-like receptor 2 and 4 in the brain of mice challenged with cell wall components derived from gram-negative and grampositive bacteria / N. Laflamme, H. Echchannaoui, R. Landmann et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2003. — Vol. 33. — P. 1127-1138.
13. *Chakravarty S., Herkenham M.* Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1788-1796.
14. *How* the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli / S. Rivest, S. Lacroix, L. Vallieres et al. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 223. — P. 22-38.
15. *Webb A. A., Muir G. D.* The blood-brain barrier and its role in inflammation // *J. Vet. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 14. — P. 399-411.
16. *Krizanac-Bengez L., Mayberg M. R.* The cerebral vasculature as a therapeutic target for neurological disorders and the role of shear stress in vascular homeostasis and pathophysiology // *Neurol. Res.* — 2004. — Vol. 26. — P. 846-853.
17. *Pachter J. S., de Vries H. E., Fabry Z.* The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2003. — Vol. 62. — P. 593-604.
18. *Lossinsky A. S., Shivers R. R.* Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions // *Histol. Histochem.* — 2004. — Vol. 19. — P. 535-564.
19. *Jankowsky J. L., Patterson P. H.* The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 63. — P. 125-149.
20. *Oprica M., Eriksson C., Schultzberg M.* Inflammatory mechanisms associated with brain damage induced by kainic acid with special reference to the interleukin-1 system // *J. Cell Mol. Med.* — 2003. — Vol. 7. — P. 127-140.
21. *Kindling* modulates the IL-1beta system, TNF-alpha, TGF-beta1, and neuropeptide mRNAs in specific brain regions / C. R. Plata-Salaman, S. E. Ilyin, N. P. Turrin et al. // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 2000. — Vol. 75. — P. 248-258.
22. *Turrin N. P., Rivest S.* Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy // *Neurobiol. Dis.* — 2004. — Vol. 16. — P. 321-334.
23. *Vezzani A.* Inflammation and epilepsy // *Epilepsy Currents.* — 2005. — Vol. 5, N 1. — P. 1-6.
24. *Interleukin-1beta* in the brain is induced by audiogenic seizure / L. C. Gahring, S. H. White, S. L. Skradski et al. // *Neurobiol. Dis.* — 1997. — Vol. 3. — P. 263-269.

25. *The role of TNF- α in amygdala kindled rats* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov et al. // *Neuroscience Res.* — 2002. — Vol. 42, N 2. — P. 147-153.
26. *The role of interleukins in the seizures development* / E. L. J. M. van Luijtelaar, A. M. L. Coenen, A. A. Shandra et al. // *Proc. XIV-th Conf. Polish League Against Epilepsy.* — Warsaw, 2000. — P. 112-113.
27. *TNF- α in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum* / L. S. Godlevsky, A. A. Shandra, A. A. Oleynik et al. // *Pol. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54, N 6. — P. 655-660.
28. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 191 с.
29. *Антиэпилептическая система* / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский и др. // *Успехи физиол. наук.* — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 53-77.
30. *Citokines and absence epilepsy* / G. van Luijtelaar, S. Vychrestyuk, G. Verbeek et al. // *The WAG/Rij model of absence epilepsy: The Nijmegen-Russian federation papers* / Ed. by G. van Luijtelaar, G. D. Kuznetsova, A. Coenen, S. A. Chepurinov. — Nijmegen: Printpartners Ipskamp Nijmegen, 2004. — P. 199-215.
31. *Lothman E. W., Collins R. C.* Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, electroencephalographic and neuropathological correlates // *Brain Res.* — 1981. — Vol. 218. — P. 299-318.
32. *Losher W., Schmidt D.* Drug-resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinic mechanisms // *Epilepsia.* — 2005. — Vol. 46, N 6. — P. 858-877.
33. *Ravizza T., Vezzani A.* Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of IL-1 receptor type-I in the rat limbic system // *Neurosci.* — 2006. — Vol. 137, N 1. — P. 301-308.
34. *Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors* / S. Balosso, T. Ravizza, C. Perego et al. // *Ann. Neurol.* — 2005. — Vol. 57. — P. 804-812.
35. *Modulator effects of interleukin 1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures* / L. Bernardino, S. Xapelli, A. P. Silva et al. // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 6734-6744.
36. *Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice* / A. Vezzani, D. Moneta, M. Conti et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 11534-11539.
37. *Neal H., Keane P. E.* Electrically and chemically induced spindling and slow waves in the encephale isole rats: a possible role for dopamine in the regulation of electrocortical activity // *EEG Clin. Neurophysiol.* — 1980. — Vol. 48. — P. 318-326.
38. *Functional role of inflammatory cytokines and anti-inflammatory molecules in seizures and epileptogenesis* / A. Vezzani, D. Moneta, C. Richichi et al. // *Epilepsia.* — 2002. — Vol. 43. — P. 30-35.
39. *Sayyah M., Javad-Pour M., Ghazi-Khansari M.* The bacterial endotoxin lipopolysaccharide enhances seizure susceptibility in mice: nitric oxide and prostaglandins // *Neurosci.* — 2003. — Vol. 122. — P. 1073-1080.
40. *Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis* / A. Crespel, P. Coubes, M. C. Rousset et al. // *Brain Res.* — 2002. — Vol. 952. — P. 159-169.
41. *The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients* / J. Hulkkonen, E. Koskikallio, S. Rainesalo et al. // *Epilepsy Res.* — 2004. — Vol. 59. — P. 199-205.
42. *Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures* / J. Peltola, J. Palmio, L. Korhonen et al. // *Epilepsy Res.* — 2000. — Vol. 41. — P. 205-211.
43. *Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels* / J. Peltola, J. Laaksonen, A. M. Haapala et al. // *Seizure.* — 2002. — Vol. 11. — P. 44-46.
44. *Brunson K. L., Avishai-Eliner S., Baram T. Z.* ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 49. — P. 185-197.
45. *Kopeloff L. M., Barrera S. E., Kopeloff N.* Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means // *Am. J. Psychiatry.* — 1942. — Vol. 98. — P. 881-902.
46. *McNamara J. O.* Emerging insights into the genesis of epilepsy. — 1999. — *Nature.* — Vol. 399. — P. A15-A22.

УДК 616.988.55-036.2:616.988.55-097

Ю. П. Харченко, д-р мед. наук, проф., А. М. Михайлова, д-р мед. наук, проф.,
Г. О. Борисова, канд. мед. наук, доц., Г. А. Шаповалова, канд. мед. наук,
С. О. Костенко, І. В. Юрченко, канд. мед. наук, доц.

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЧЕРЕВНОГО ТИФУ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.988.55-036.2:616.988.55-097

Ю. П. Харченко, А. М. Михайлова, Г. А. Борисова, А. А. Шаповалова,
С. А. Костенко, І. В. Юрченко

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРЮШНОГО ТИФА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучены клинические и эпидемиологические особенности современного течения брюшного тифа у 32 больных. Выявлено, что острое начало, наличие симптомов гастроэнтероколита, высокая степень интоксикации, наличие гепатолуиенального синдрома на фоне эпидемиологической ситуации позволяют своевременно поставить диагноз брюшного тифа и начать лечение.

Ключевые слова: брюшной тиф, эпидемиология, клиника, современное течение.

UDC 616.988.55-036.2:616.988.55-097

Yu. P. Kharchenko, A. M. Mikhaylova, G. O. Borisova, G. A. Shapovalova,
S. O. Kostenko, I. V. Yurchenko

THE MODERN FEATURES OF ABDOMINAL TYPHUS

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The clinical and epidemiological features of abdominal typhus modern course were studied in 32 patients. The result was the following: an acute onset, symptoms of gastroenterocolitis, high level of intoxication, hepatolienal syndrome based on epidemiological situation make it possible to diagnose abdominal typhus and start treatment.

Key words: abdominal typhus, epidemiology, clinical picture, modern course.

Вперше черевний тиф був описаний на початку XIX ст. Впродовж XIX і на початку XX ст. це було дуже поширене захворювання, яке нерідко набувало характеру епідемії й досі залишається серйозною проблемою охорони здоров'я багатьох країн, у першу чергу тих, що розвиваються. Щороку в світі реєструється близько 16 млн хворих на черевний тиф, 600 тис. хворих умирає. Найбільша кількість хворих — у країнах Південно-Східної Азії й Африки. В СРСР з 1949 по 1977 рр. відзначалася незмінна тенденція до зниження захворюваності на черевний тиф [1–3].

У 90-ті роки у зв'язку з втратою країнами СНД єдиної санітарно-епідеміологічної структури збільшилася захворюваність на гострі кишкові інфекції, зокрема на черевний тиф. Це пов'язано з наявністю черевного тифу в колишніх республіках Радянського Союзу (Азербайджан, Таджикистан, Туркменістан, Казахстан, Киргизія). Захворюваність зумовлена й

міграцією людей як із вищезгаданих країн, так і з держав далекого зарубіжжя — Південно-Східної Азії й Індії. Все це створює загрозу занесення черевного тифу в Україну й виникнення локальних спалахів. Механізм зараження — фекально-оральний. Шляхи передачі — водний, аліментарний, контактано-побутовий. Найважливішим фактором передачі є вода. Забруднення вод річок, озер, іригаційних каналів і ариків відбувається при систематичному зливі неочищених стічних і каналізаційних вод. Подібне забруднення можливе при змиві нечистот зливовими і талими водами, пранні білизни, скиданні у водойми побутових нечистот від хворих. Вода шахтних колодязів забруднюється в результаті просочування нечистот із близько і неправильно розташованих убіралень, відвідуваних носіями інфекції. Це нерідко призводить до групових захворювань, переважно в сільській місцевості. Велику небезпеку становить забруднення води центральних водопроводів, яке

може трапитися при аваріях на головних спорудах, негерметичності водопровідної мережі, оглядових колодязів, нерегулярній подачі води і перепадах її тиску у мережі. В цих випадках можливий підсос поверхневих стоків нечистот в мережу питної води. Великою небезпекою є вживання води з так званих технічних водопроводів. Таким чином, саме водний фактор є провідним і викликає епідемічні спалахи черевно-го тифу, особливо у містах [4; 5].

Менше значення мають харчові продукти. Проте небезпечним фактором передачі збудника черевно-го тифу може бути молоко, інфіковане, як правило, бактеріоносіями при доїнні, транспортуванні, реалізації.

Контактно-побутова передача частіше відбувається в сімейному колі, місцях колективного мешкання людей (гуртожиток, пансіонат і т. п.) при недотриманні правил особистої гігієни [6].

Мета даної роботи — аналіз і виявлення клініко-епідеміологічних особливостей спалаху черевно-го тифу в Одесі, зареєстрованого на початку літа минулого року і такого, що поки не має тенденції до загасання.

Черевнотифозна інфекція потрапила до Одеси, напевно, з Молдови. Її завезли торговці сільськогосподарськими продуктами. Ця інфекція розповсюджується дотепер переважно серед людей, що мають за родом своєї діяльності відношення до ринку «Привоз» (продавці, прибиральники, складальники вторинної сировини), й осіб без певного місця проживання. Проте більше 1/3 хворих — люди з соціально благополучних сімей, які до ринку «Привоз» не мають ніякого відношення. Джерела інфекції у цих випадках залишилися нез'ясованими.

Враховуючи виражене неблагополуччя щодо розповсюдження черевно-го тифу останніми роками, в першу чергу пов'язане із міграцією населення з країн, ендемічних за черевним тифом, становить значний інтерес опис особливостей клінічного перебігу захворювання на сучасному етапі. Важливість детального опису клінічної картини сучасного черевно-го тифу перш за все пов'язана з тим, що виросло кілька поколінь лікарів, які не стикалися з цим тяжким захворюванням, у зв'язку з чим почастишали випадки діагностичних помилок на догоспітальному етапі.

Нами спостерігалися 32 хворих, що знаходилися на лікуванні в інфекційній клініці м. Одеси. В основному це люди від 16 до 40 років (70%), із них дітей — 6. Кількість чоловіків і жінок майже однакова.

На догоспітальному етапі тифопаратифозне захворювання було запідозрено всього у 8 хворих (25%). У 12 — помилково діагностовано гострий гастроентерит, харчову токсикоінфекцію, у 7 — ГРВІ, ангіну, бронхіт, 5 — направлені без діагнозу. Навіть на етапі приймально-

го відділення інфекційної клініки захворювання на тиф запідозрили лише в 20 випадках.

За медичною допомогою звернулися запізно: в перші 3 дні — 6 хворих, протягом першого тижня — 9, до 2 тиж — 6, а 9 — навіть після 10-го дня хвороби.

Увесь цей час хворі перебували у контакті з іншими людьми, будучи джерелом інфекції.

Черевний тиф маніфестував підвищенням температури: у 7 хворих — висока (39,0–40,5 °C) вже протягом першої доби, у 20 — зростала протягом 3–4 днів, лише у 5 — підіймалася поступово, впродовж тижня, що найбільш типове для цього захворювання. Всі хворі скаржилися на слабкість, стомлюваність, зниження апетиту, помірний головний біль, сонливість, пригнічений настрій, запаморочення. Порушення свідомості до ступеня оглушення відзначено у 4 хворих, статус тифозус — у одного.

У 14 найтяжчих випадках на початку захворювання спостерігалися озноб, ломота в суглобах. У більшості випадків (75%) відзначалася дисфункція шлунково-кишкового тракту — блювота (у 15), нудота (у 8), діарея (у 24), причому у 12 хворих діарея виникала з перших днів хвороби, у 12 — розвинулася пізніше. Випорожнень було від 3 до 8 на добу у вигляді рідких фекалій із водними домішками. У 6 хворих спостерігалися симптоми ентероколіту — слиз у калі. В літературі є вказівки на можливість розвитку коліту при черевному тифі, проте в описі спалахів хвороби в Україні та країнах СНД за останні роки ми таких даних не зустріли. Тривалість діареї — від кількох днів до 3 тиж.

Типові для тифу запор і метеоризм спостерігалися лише у 7 хворих.

Біль у животі — малоінтенсивний, розлитий був у 2/3 хворих.

У 7 пацієнтів у перші дні захворювання переважали симптоми запалення верхніх дихальних шляхів — кашель, гіперемія зів (ангіна Дюге).

Лише у 5 осіб черевний тиф починався з поступового підйому температури без чіткої органної патології.

У всіх хворих шкірні покриви були бліді, сухі. Типовий розеолезний висип спостерігався у 5 пацієнтів. Характерного для тифу «смаженого» язика — розпластаного, сухого, з коричневим нальотом біля кореня і відбитками зубів — не виявлено у жодного хворого. Язик у всіх інфікованих був сухим, обкладеним біля кореня білим нальотом.

Характерні для тифу брадикардія, артеріальна гіпотонія зафіксовані у 16 осіб.

Симптом Падалки виявлено у 7 хворих, бурчання саесит — у 16, гепатолієнальний синдром — у 29 хворих. Печінка пальпувалася на 1–2,5 см нижче краю реберної дуги, край — ела-

стичний, закруглений, селезінка — м'яка, до 2 см нижче ребра.

Температурна крива в спостережуваних нами випадках мала боткінський характер у 28 хворих. Класичної вундерліхівської кривої не зафіксували у жодного хворого. Тривалість гарячки до 1 тиж зареєстрована у 2, до 2 тиж — у 16, від 2 до 3 тиж — у 9 і понад 3 тиж — у 5 хворих.

За виразністю інтоксикації, органною патологією, тривалістю перебіг захворювання розцінений як тяжкий у 6, середньої тяжкості — у 26 хворих.

У 24 випадках черевний тиф перебігав без ускладнень, у 2 осіб ускладнився перфорацією черевнотифозної виразки в ділянці клубової кишки, фіброзно-гнійним перитонітом. У 4 хворих була незначна кишкова кровотеча без клінічних проявів, виявлена лише під час визначення прихованої крові в калі.

Трофічних порушень у хворих не було, але у 5 діагностовано афтозний стоматит.

У 2 випадках ми спостерігали рецидив черевного тифу, який наступив на 3-му і 4-му тижнях після нормалізації температури і характеризувався як укорочений первинний симптомокомплекс.

Аналіз перебігу черевного тифу у дітей не виявив істотних клінічних відмінностей від перебігу у дорослих. У 5 дітей синдром інтоксикації був виражений значно більше, у всіх — проноси, у 2 — з ознаками коліту. В одній 14-річній дитині трапився рецидив.

Отже, аналіз спалаху черевного тифу в Одесі показав:

— основним осередком інфекції став ринок «Привоз»;

— хворіють переважно соціально неблагополучні верстви населення;

— клінічними особливостями даного спалаху стали гострий початок, частота і вираженість симптомів гастроентериту і навіть ентероколіту, що утрудняло своєчасну клінічну діагностику.

Проте такі дані, як тривала інтоксикація з вираженою температурною реакцією без чіткої органної патології або інтоксикація, не відповідає ступеню наявної органної патології, блідість, сухість шкіри і слизових оболонок, наявність гепатолієнального синдрому з урахуванням епідеміологічної ситуації, все ж таки дозволяють рано запідозрити хворобу, почати адекватну терапію, тим самим уникнути тяжких ускладнень, а також своєчасно провести невідкладні протиепідемічні заходи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брюшной тиф / В. Лучшев, Л. Соколова, В. Володина, С. Бурова // Мед. газета. — 2001. — № 57 (3). — С. 43.
2. Покровский В. И., Малеев В. В. Клинические и эпидемиологические особенности вирусного гепатита А и брюшного тифа // Вакцинация. — 1999. — № 3 (3). — С. 46-48.
3. Возианова Ж. И. Инфекции в прошлом, настоящем и будущем // Медицинский всевіт. — 2002. — № 1-2. — С. 86-87.
4. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2002. — С. 428-440.
5. Самарина В. Н., Сорочкина О. А. Детские инфекционные болезни. — Изд. 2-е. — СПб.; М.: Нев. диалект; Изд-во БИНОМ, 2000. — С. 131-160.
6. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю. В. Лобзина, А. П. Казанцева. — СПб., 2000. — С. 198-205.

УДК 616.12-005.4:615.838:615.825

О. Г. Юшковська, канд. мед. наук, доц.

КОНЦЕПТУАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ САНОГЕНЕТИЧНОЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-005.4:615.838:615.825

О. Г. Юшковская

КОНЦЕПТУАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ САНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье представлены современные взгляды на процессы восстановления здоровья с позиций саногенеза. Саногенетическая концепция реабилитации — это научно обоснованный подход к оценке состояния здоровья человека с учетом наследственных, морфофункциональных, психофизиологических особенностей конкретного индивидуума. Разработана, обоснована и предложена система саногенетической оценки основных критериев, отражающих степень напряжения функциональных систем, которые обеспечивают поддержку и восстановление здоровья.

Ключевые слова: саногенез, саногенетическая оценка, ишемическая болезнь сердца.

THE CONCEPTUAL GROUND OF SANOGENETIC ESTIMATION OF SANATORIUM-AND-SPA REHABILITATION EFFICACY IN PATIENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASE

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The article presents the modern outlooks on the processes of health resumption from positions of sanogenesis. The sanogenetic conception of rehabilitation is a scientifically grounded approach to the estimation of man's health condition with taking into account hereditary, morphofunctional, psychophysical features of a concrete individual. The system of sanogenetic estimation of basic criteria, which represent the degree of tension of the functional systems, which provide support and recovery of health, is developed, grounded and proposed.

Key words: sanogenesis, sanogenetic estimation, ischemic heart disease.

Динамічна система захисно-приспосувальних механізмів організму (фізіологічного та патофізіологічного характеру), яка активізується на стадії передхвороби, розвивається впродовж патологічного процесу, спрямована на відновлення порушених механізмів саморегуляції організму і визначається сучасною медициною як саногенез. Саногенез (лат. *sanitas* — здоров'я, грецьк. *genesis* — походження, процес утворення) означає «розвиток здоров'я». Патологічний процес в організмі людини є взаємодією між патогенетичними механізмами з одного боку і захисними зусиллями організму — з другого. З огляду на викладене вище, правомірно говорити про процес лікування і реабілітації хворих як про стимуляцію саногенетичних механізмів, спрямовану на підтримання оптимального рівня функціонування систем організму, які зберігають здоров'я і зазнали в результаті захворювання значних перебудов на кількісному та якісному рівнях [1–4].

Принциповою особливістю сучасних поглядів на відновне лікування має бути визнання переважної дії на механізми саногенезу. Саногенетичні механізми підрозділяються на первинні (адаптаційні, захисні, компенсаторні) та вторинні (захисні, компенсаторні, термінальні). Первинні (фізіологічні) механізми саногенезу існують у здоровому організмі й починають відігравати роль саногенетичних механізмів під час впливу на організм надзвичайного подразника. Вторинні саногенетичні механізми виникають у процесі розвитку патології, формуються на основі виниклих в організмі «поломок» [1; 3; 5]. Рекрутування і потенційні можливості саногенетичних механізмів визначають опірність організму людини до агресивних факторів зовнішнього середовища, ступінь розвитку патологічного процесу, швидкість реконструктивних змін, що в цілому зумовлює ефективність відновних заходів. Ступінь активації саногенетичних механізмів є повноцінним предиктором здатності організму людини до відновлення — фізичної, психологічної та соціальної реабілітації.

Завдяки успіхам експериментальної та клінічної медицини, розвитку медико-біологіч-

них наук і суміжних галузей природознавства, механізми багатьох хвороб порівняно добре вивчені, що забезпечує успішну боротьбу з цими захворюваннями. Проте механізмам одужання приділяється недостатня увага. Втім, одужання не є банальним результатом ліквідації патологічних змін в організмі, що виникли внаслідок хвороби. Це активний процес, зумовлений діяльністю саногенетичних механізмів. Загальновідомо, що патологічний процес виникає лише в тому разі, якщо первинні саногенетичні механізми виявляються порушеними і недостатніми для протидії патогенним агентам. Але й сам патологічний процес спричинює активацію пригнічених і виникнення нових саногенетичних механізмів, які забезпечують його ліквідацію. Вивчення цих механізмів, що включають у себе, по суті, адаптаційні реакції організму в динаміці, дозволяє розглядати реабілітацію як комплекс ендо- й екзогенних заходів, спрямованих на усунення змін в організмі, які призводять до захворювання або сприяють його прогресуванню, і враховувати одержані знання про патогенетичні порушення під час безсимптомних періодів хвороби [5–8].

Саногенетична концепція реабілітації є науково обгрунтованим підходом до оцінки стану здоров'я людини з урахуванням спадкових, морфофункціональних, психофізіологічних особливостей конкретного індивідуума. Вона безпосередньо пов'язана з системним уявленням про здоров'я людини. На думку сучасних учених, мають рацію ті, хто вважають, що надалі розв'язання проблеми системного уявлення про стан здоров'я полягає не в універсалізації самого визначення здоров'я, а в нових підходах до його дослідження [1–4]. Комплекс санаторно-оздоровчих заходів має саногенний вплив, спрямований на цілковите одужання, або сприяє переходу в стан ремісії однієї з можливих хронічних клінічних форм захворювання. Цей комплекс організується пацієнтом і його оточенням і ґрунтується на компенсаторно-адаптаційних можливостях організму.

Концепція реабілітації з позицій саногенезу — це система поглядів, способів аналізу та тлумачення перебігу процесу репарації, керу-

юча ідея, конструктивний принцип добору шляхів організації та реалізації завдань відновлення здоров'я пацієнтів, провідним задумом і основою якого є біологічна та психологічна задоволеність життям конкретної особи після перенесеної хвороби.

Організм людини як ціле має такі інтегральні якості, яких немає в його окремих елементах (фізіологічні системи, органи, тканини, клітини). Ці елементи без взаємозв'язку не можуть підтримувати індивідуальне існування. У межах організму, заради координації цілої системи, ступені коливань окремих елементів обмежені за рахунок їхньої взаємодії, взаємної залежності в цілому комплексі. Ця взаємодія передбачає з одного боку принцип економізації структур, а з другого — багаторазове підстрахування функцій, тобто в кожному елементі є безліч субелементів, що можуть використовуватися іншими елементами [1; 8; 9].

Організм людини має особливу здатність до збереження індивідуального існування завдяки самоорганізації. До проявів самоорганізації належать здатність до саморегулювання, самовідновлення, самооновлення, а також саморозвитку і самовідтворення. Самовідновлення пов'язане з постійним взаємним обміном між організмом і зовнішнім середовищем речовиною, енергією та інформацією. Організм — це система відкритого типу. У процесі самовідновлення біосистема підтримує свою упорядкованість, перешкоджає руйнуванню, а отже, вступає у протиріччя з другим законом термодинаміки. Підтримання ступеня упорядкованості виражається гомеостазом. Безперервність обміну з середовищем забезпечує динамічну сталість системи, тобто збереження її у русі. Порушення цього руху спричинює захворювання [5; 7; 8]. Іншим проявом самоорганізації є здатність системи до саморегулювання. Особлива роль при цьому належить зворотним зв'язкам, які інформують регуляторні структури про результат корисної дії елементів-виконавців. Зворотні зв'язки можуть бути негативними (гальмуючими, стабілізуючими) і позитивними (стимулюючими), що забезпечують розвиток системи або (в умовах патології) її руйнування. Як правило, слабкі сигнали є активуючими, ті ж сигнали, але більшої сили — гальмуючими. Звідси уявлення про додозалежність регуляторних ефектів. Організація регуляції за принципом контуру (тобто наявність як прямих, так і зворотних зв'язків) і принцип додозалежності регуляторних ефектів лежать в основі саморегуляції та саморозвитку людського організму. Третім проявом самоорганізації організму є здатність до самовідновлення. Ця якість зумовлена насамперед регенерацією, а також наявністю множинних рівнобіжних регуляторних впливів в організмі на всіх рівнях його організації. Ком-

пенсація недостатніх функцій за рахунок цих паралелей дозволяє вижити організму в умовах ушкодження, міра компенсації при цьому відбиває рівень життєздатності. Іншою особливістю є здатність до саморозвитку. Відомо, що онтогенез є генетично запрограмованим, що зумовлює універсальну властивість біожиття у закономірності старіння і смерті. Зазначені особливості організму людини як біосистеми повністю пов'язані з концепцією саногенезу і потребують від дослідників враховувати їх, особливо на системному рівні функціонування біосистеми, а також міжсистемних зв'язків, які на певних етапах саногенезу є важливими не тільки для визначення стану здоров'я, але й прогнозування подальшої поведінки біосистеми під впливом різних факторів.

В арсеналі сучасної медицини немає методу дослідження, який би дозволяв абсолютно вірогідно визначити адаптацію організму людини до змін, що відбулись у результаті захворювання, наприклад до осередку некрозу в міокарді. Тому перед клініцистами стоїть завдання відбору найбільш інформативних інтегральних показників, які характеризують стан хворого.

Добре відомо, що формуванню певного патологічного сліду в організмі, зокрема ініційованого таким захворюванням, як ішемічна хвороба серця (ІХС), перешкоджають багато генетично детермінованих процесів в організмі, позначених у сукупності саногенетичними, що визначають ступінь опірності (резистентності) організму.

Зрозуміло, що зі зниженням в організмі функціональної ємності тієї чи іншої системи саногенезу пропорційно зростає вірогідність фіксації відповідного патологічного сліду за будь-яких варіантів перебігу захворювання. Іншими словами, відстежуючи характер функціональної достатності окремих саногенетичних систем, можна об'єктивно передбачити ефективність відновних заходів і в цілому — кінець захворювання. Оскільки рівень функціональної достатності певних саногенетичних систем варіює в значних межах у кожному організмі (й на певному етапі його розвитку), то і сприйнятливості організму до реабілітаційної дії пропорційно значно варіює у широкому діапазоні.

Механізми саногенезу запускаються як на рівні окремих клітин (системи клітинної репарації, адаптивної відповіді, цитодиференціювання, роздиференціювання й ін.) і внутрішньоорганних клітинних асоціацій (органні структури, тканини, взаємодії різних тканинних елементів тощо), так і на міжорганних (органні системи) і загальноорганізмному (нейрорегуляторні, ендокринні, міжкліткові й ін.) рівнях. Тому під саногенетичним моніторингом розуміють контроль за основними системами організму, які всі разом формують «саногенетич-

ний профіль». На кожному з цих рівнів інтегральна функція складається з багатьох процесів. Для кожного індивідуума доволі варіативно складаються функціональні взаємовідношення всіх функціональних систем, що дозволяє визначати «індивідуальний саногенетичний профіль».

Зважаючи на викладене вище, є цілком очевидним, що саногенетичний моніторинг має будуватися за таким алгоритмом:

— незалежний збір інформації стосовно кожного з рівнів за допомогою експресних та інформативних засобів детекції;

— єдина уніфікована система оцінки функціональної виразності параметрів;

— побудова індивідуального профілю саногенетичного балансу;

— вичленення інформативно значущих динамічних зрушень, які позначають напрям і ступінь виразності процесів дезадаптації;

— визначення з індивідуально розрахованих векторів дезадаптації узагальненого профілю внутрішньопопуляційного профілю.

Згідно з викладеною концепцією, для дослідження саногенетичного балансу необхідно використовувати якомога більший арсенал методів, які рееструють щонайбільшу кількість функцій. Разом із тим практична доцільність потребує певної селекції підходів щодо їхньої відповідності до вимог вищезазначеної концепції: а) експресність аналізу; б) простота підготовки для аналізу; в) автоматизація та комп'ютеризація досліджень; г) багатопараметровість інтегральних значень.

Таким чином, оцінку саногенетичного статусу організму хворих на ІХС для визначення ефективності реабілітації потрібно проводити, користуючись саногенетичним алгоритмом. Саногенетичний алгоритм — це вирішальні правила для діагностики певного саногенетичного статусу на підставі виявлення набору елементарних діагностичних ознак. Під елементарними діагностичними ознаками розуміються відхилення результатів вимірювання параметрів, які зберігають здоров'я систем, від нормативів.

Ми пропонуємо саногенетичний аналіз комплексу PQRST проводити методом побудови таблиці рішень. Ця таблиця будується на основі виявлених елементарних діагностичних ознак і ступеня їхнього відхилення від нормативу. Для побудови таблиці рішень усі елементарні діагностичні ознаки, залежно від їх значущості, поділялися на групи.

Група 1 — нерізка синусова тахікардія або брадикардія, нерізкі зміни амплітуди зубців та інтервалів, нерізде зрушення вниз сегмента ST (у межах 0,5 мм або 0,05 мВ).

Група 2 — помірне зниження або збільшення вольтажу зубців P, R і T, зрушення вниз у ме-

жах 0,1–0,15 мВ сегмента ST. Додатковими критеріями були часті екстрасистоли, нерізде сповільнення внутрішньопередсердної, передсердно-шлуночкової провідності.

Група 3 — деформація зубця P (збільшення амплітуди, розщеплювання, розширення), наявність патологічного зубця Q (комплекси типу QR, QS), мала амплітуда зубців R у більшості відведень, різке (2 мм і більше) зрушення вниз сегмента ST із сплюсненням або інверсією зубця T, зрушення інтервалу ST вгору у вигляді монофазної кривої. Додаткові критерії — порушення ритму (миготлива аритмія, системні, політопні, групові екстрасистоли) і провідності (різні форми блокад).

Група 4 — зміни електричної активності характеризуються як виразні за двома критеріями й більше (зокрема, наявність миготливої аритмії та патологічних зубців Q).

Вирішальні правила для діагностики саногенетичного статусу такі:

— варіант норми (висновок робиться за відсутності ознак у всіх чотирьох групах);

— достатня функціональна ємність (висновок робиться за наявності хоча б однієї ознаки в 1-й групі);

— напружений дисбаланс (висновок робиться за наявності хоча б однієї ознаки в 2-й групі або більше двох ознак у 1-й групі);

— зрив адаптації та патологічний стан (висновок робиться за наявності однієї з ознак у 4-й групі або однієї з ознак у 1-й групі, а також більше двох ознак у 2-й групі або однієї ознаки в 2-й групі й не менше двох ознак у 3-й групі).

Патологічні зміни, виявлені за допомогою холтеровського моніторування ЕКГ, залежно від ступеня їхньої виразності ранжирувались у такий спосіб:

Група 1 — екстрасистолія і парасистолія (до 15 ектопічних комплексів за 1 год); переважання зрушення сегмента ST від ізолінії у межах 1,5 мм; неадекватність частоти серцевих скорочень режимам діяльності пацієнта.

Група 2 — синусова брадикардія (40–45 за 1 хв) і синусова тахікардія (понад 90–110 за 1 хв) в умовах спокою; синусова аритмія; міграція водія ритму; екстрасистолія та парасистолія (до 30 комплексів за 1 год); скороминущі атріовентрикулярна блокада I ступеня і неповна блокада ніжок пучка Гіса; скороминущий синдром укорочення інтервалу PQ без розширення і деформації комплексу QRS; помірне збільшення або зменшення амплітуди зубців P, R, S і T; зрушення сегмента ST від ізолінії у межах 2 мм.

Група 3 — стабільні або скороминущі виразна брадикардія (менше 40 за 1 хв) і синусова тахікардія (110–130 за 1 хв) в умовах спокою; відсутність динаміки частоти ритму під час

фізичного навантаження; часті (30–60 за 1 год) політопні, поліморфні й групові екстрасистоли; постійні й пароксизмальні бради- і тахіаритмії з ектопічним джерелом ритму (зокрема миготлива аритмія і всі види пароксизмальних тахікардій); синоаурикулярна й атріовентрикулярна блокада II і III ступеня, повна блокада ніжок пучка Гіса; синдром передчасної деполяризації шлуночків типу WPW; патологічні рубці Q, комплекси QS; зрушення сегмента ST від ізолінії понад 2 мм; інверсії або реверсії зубця T.

Група 4 — частинні (понад 60 за 1 год) політопні, поліморфні й типу R+T екстрасистоли; складні (поєднані) порушення серцевого ритму, зокрема ектопічні замісні ритми за повної синоаурикулярної атріовентрикулярної блокади; атріовентрикулярний та ідіовентрикулярний ритми під час мерехтіння і тріпотіння передсердя й ін.; поєднання двох ознак виразних змін і більше: наприклад, миготлива аритмія й наявність комплексів QS у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда.

Велоергометрія є одним з основних методів діагностики, що дозволяє дістати загальну кількісну характеристику функціональних резервів серцево-судинної системи. При цьому важливе значення має зіставлення всіх показників: величини порогової потужності навантаження (показник толерантності до фізичного навантаження), ступеня приросту частоти серцевих скорочень (хронотропного резерву серця) й артеріального тиску (інотропного резерву серця), величини подвійного добутку (ПД). Тредмілєргометрія дозволяє додати до зазначених показників величину споживання кисню в метаболічних одиницях (МЕТ). Отже,

ФК I — потужність виконуваного навантаження висока — понад 600 кгм/хв, ПД понад 270 од., споживання кисню понад 7 МЕТ.

ФК II — потужність виконуваного навантаження в межах 400–600 кгм/хв; ПД 220–270 од.; споживання кисню від 5 до 7 МЕТ.

ФК III — потужність виконуваного навантаження в межах 150–300 кгм/хв; ПД 160–210 од.; МЕТ 3,3–4,7.

ФК IV — потужність виконуваного навантаження менша за 150 кгм/хв; ПД менший за 160 од.; число МЕТ менше 3,0 (проби часто не проводяться).

Під час проведення ЕКГ-дослідження в умовах велоергометричного навантаження виявляються порушення біоелектричної активності міокарда, які доцільно враховувати як додаткові критерії для визначення функціональної неповноцінності міокарда і тяжкості захворювання.

Принципи діагностики ішемічної девіації сегмента ST під час проведення навантажувальних проб і холтерівського моніторування істотно не відрізняються. Втім, з патофізіологічної

точки зору, методи орієнтовані на виявлення різних за своєю сутністю явищ. Мета навантажувальних тестів — реєстрація «спровокованої» ішемії в умовах нав'язаної фізичної активності, що за своєю інтенсивністю є близькою до субмаксимальної. А холтерівське моніторування, навіть при включенні в дослідження навантажувальних сходових проб, характеризує стан коронарного кровотоку в природних для пацієнта умовах на фоні фізіологічних, звичних для нього навантажень. Діагностична цінність проведення навантажувальних проб зростає у разі потреби підтвердження стенокардії низьких функціональних класів; холтерівське моніторування є методом вибору при підозрі на ішемію міокарда, в патогенезі якої бере участь вазоспастичний компонент (стенокардія малих навантажень, варіантна стенокардія).

ФК I — зрушення сегмента ST у межах 0,5–1,0 мм (0,05–0,10 мВ) (можлива помірні ішемія міокарда).

ФК II — зрушення сегмента ST у межах 1,5–2,0 мм (0,15–0,20 мВ) (безумовна ознака виразної ішемії міокарда).

ФК III — зрушення сегмента ST понад 2 мм (0,2 мВ) (ознака значно вираженої ішемії міокарда).

ФК IV — проби практично не проводяться.

Дані лазерної кореляційної спектроскопії ротоглоткових змивів [6] ранжирувалися відповідно до таблиці.

З огляду на виразний психосоматичний аспект ІХС, високу стресогенну активність больового синдрому, психотравмувальну ситуацію, пов'язану з інфарктом міокарда або оперативним втручанням, було закономірним з'ясувати

Таблиця

Бальна оцінка ступеня функціональної напруженості у регуляції обмінних процесів за даними лазерної кореляційної спектроскопії ротоглоткових змивів

Найменування зрушень у ЛК-спектрах	Ступінь виразності	Оцінка зрушень, бали
Нормологічні	—	0
Інтоксикаційно-, катаболічно- й алергоподібні	Початковий	1
Дистрофічно- й автоімуніоподібні	Помірний і початковий	2
Інтоксикаційно-, катаболічно- й алергоподібні	Помірний	3
Дистрофічно-, інтоксикаційно- й катаболічно-, алерго- і автоімуніоподібні	Виразний	
Змішані: алергоінтоксикаційно-, алергодистрофічно- й автоімуніінтоксикаційноподібні	Будь-який	4

особистісні характеристики у цій групі хворих, які мали низку особливостей. Отже, достатній функціональній ємності психологічного статусу відповідає інтервал значень від 30 до 50 Т-балів відповідно до показників скороченого й адаптованого для хворих на ІХС багатофакторного опитувальника особистості з подальшою комп'ютерною обробкою й усередненням результатів тестування [10]. Напружений дисбаланс відбивають значення >50 , але <70 балів, а також <30 , але >10 Т-балів. І, нарешті, понад 70 і менше 10 Т-балів відповідають зриву психологічної адаптації до хвороби і патологічного стану.

Одним із важливих критеріїв під час проведення саногенетичної експертизи є дослідження якості життя хворих на ІХС за допомогою стандартизованої методики «Якість життя хворих із серцево-судинними захворюваннями» [11]. Програма реабілітації дозволяє формувати у цих пацієнтів усвідомлену мотивацію щодо відновлення і самоконтролю, спрямовану зрештою на зміну поведінки і стилю життя, що сприяє поліпшенню якості їхнього життя. Достатній функціональній ємності системи відповідає інтервал значень від -4 до 0 балів. Напружений дисбаланс відбивають значення >0 , але <6 балів, а також менше -4, але більше -10 балів. І, нарешті, більше +6 і менше -10 балів відповідають зриву адаптації до хвороби і патологічного стану.

У лейкоцитарній формулі крові хворих на ІХС, які перебували на санаторно-курортному етапі реабілітації, відбувалася низка компенсаторно-перерозподільних реакцій, що вказують на напруження адаптаційних механізмів. Визначення ентропії лейкоцитарної формули, коефіцієнта відносної організації системи (коефіцієнта надмірності) та інформаційного показника впливу фактора є методом, що дозволяє інтегрально оцінювати стан саногенетичних резервів організму хворих на ІХС. Оцінка ефективності санаторно-курортної реабілітації хворих на ІХС із позицій теорії інформації є достатньо інформативним і чутливим новим перспективним методом дослідження [12]. Інформаційний аналіз лейкоцитарної формули дозволяє розраховувати інформаційний показник реабілітаційного процесу (ІПР):

- ІПР I — $>10,0\%$;
- ІПР II — $7,1-10,0\%$;
- ІПР III — $3,0-7,0\%$;
- ІПР IV — $<3,0\%$.

Звідси випливає, що оцінка адаптаційних можливостей організму повинна здійснюватися тільки на підставі динамічних досліджень. Основними показниками є кінетичні форми мінливості окремих внутрішньо- і міжсистемних кореляцій у напрямі їх підстроювання один до одного.

Якщо в динаміці досліджень спостерігається закономірне зростання (або зниження) тільки обмеженої кількості внутрішньосистемних і міжсистемних параметрів від розрахованої «індивідуальної норми» (показник їх фізіологічної неадекватності), то такий кінетичний характер указуватиме на функціональне зростаюче напруження в організмі. Причому за величиною зрушення можна визначити ступінь напруженості, а за виділеними кластерами, що змінюються, — напрям (тобто диференціювати найбільш напружені внутрішньо- і міжсистемні кластери). Ранжируваним параметрам надаються такі оцінки: 1 бал — адаптація, 2 бали — компенсація, 3 бали — субкомпенсація, 4 бали — декомпенсація досліджуваної інтегральної системи.

З урахуванням сформульованих положень вважається за можливе запропонувати умови оцінки напруженості саногенетичних резервів:

— інтерпретація рівня саногенетичних резервів у організмі будується тільки за допомогою уніфікованих багатопараметрових динамічних досліджень; кратність та інтервал між обстеженнями залежать від конкретних завдань;

— у динаміці обстежень враховується загальна кількість змінених параметрів як усередині кожної системи, так і між окремими системами;

— за зрушеннями, які відбулися в ділянці передпатологічно і патологічно напружених центилів (3 і 4), проводиться подальший кількісний поглиблений аналіз;

— зрушення диференціюються за своїм напрямом на гіпо- і гіперфункціональні, що дозволяє відрізнити умови недостатнього включення функції від її перевантаження.

Обґрунтована раніше система оцінки саногенетичного профілю допомагає оцінювати ступінь функціонального напруження з урахуванням частот спостережуваності індивідуалізованих станів саногенетичних дизрегуляцій. При цьому в середньогруповій оцінці підсумовуються відповідні бали, надані в кожній системі окремим індивідуумам. Зрозуміло, що згідно з викладеною методикою можна оцінити інтегральний параметр рівня саногенетичного ушкодження тієї або іншої субпопуляції на підставі розрахунку частот спостережуваності різних бальних ранжирів із диференціацією систем, у яких вони реєструвалися.

Як видно з рисунку, в обстежених нами за запропонованим саногенетичним алгоритмом 569 хворих на ішемічну хворобу серця у період їхнього перебування в базовому клінічному санаторії «Лермонтовський» (м. Одеса) найбільш значні середньогрупові зміни відбулися за осями якості життя, толерантності до фізичного навантаження, профілю скороченого мульти-

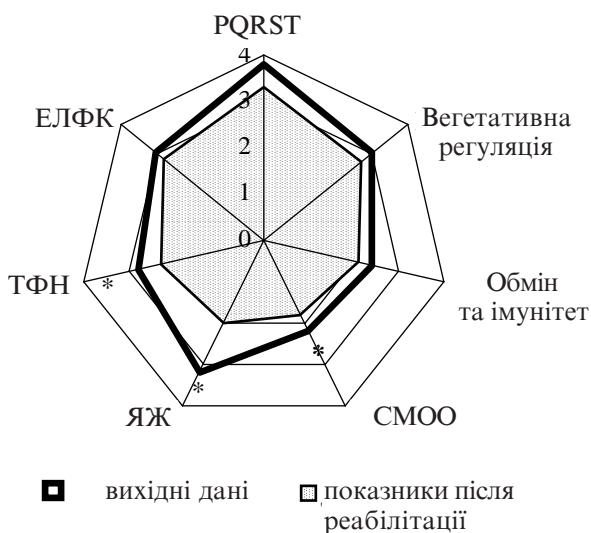


Рисунок. Патерн середньогрупового саногенетичного статусу на підставі ранжируваних бальних оцінок функціональної ємності різних інтегральних систем організму хворих до початку курсу реабілітації та після його закінчення:

СМОО — «скорочений мультифакторний опитувальник особистості»;

ЯЖ — якість життя;

ТФН — толерантність до фізичного навантаження;

ЕЛФК — ентропія лейкоцитарної формули крові.

Примітка. * — розбіжності з початковими даними вірогідні, $P < 0,05$.

факторного опитувальника особистості (СМОО). Найменш виразні зрушення були виявлені за показниками, що вказують на напруження в системах обміну й імунітету, ентропії лейкоцитарної формули крові. Решта значень посіла проміжне положення.

Резюмуючи викладене, можна вважати зазначений саногенетичний комплекс функціонально-діагностичних досліджень алгоритмом для дій лікаря-реабітолога в оцінюванні стану серцево-судинної системи у хворих на ІХС. Впровадження запропонованого алгоритму дозволить раціонально використовувати діагностичні можливості санаторно-курортних установ охорони здоров'я і значно підвищити якість реабілітації цієї групи хворих.

З викладеного вище випливає, що оцінка ефективності реабілітаційної дії на організм із позицій концепції саногенезу є досить інформативною, що й обґрунтовує застосування саногенетичного підходу в подібних завданнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апанасенко Г. Л., Попова Л. А. Медицинская валеология. — К.: Здоров'я, 1998. — 247 с.
2. Соколовский В. С., Юшкова О. Г., Романова Н. А. Саногенез с позиций синергетики // Материалы юбилейной научно-практической конференции «Психосинергетика — на границе философии, естествознания, синергетики, медицины и гуманитарных наук». — Одесса, 2003. — С. 118-120.
3. Соколовский В. С., Кресюн В. И., Юшкова О. Г. Донозологическая диагностика адаптационных резервов организма человека: опыт применения и перспективы // ЛФК и массаж. — 2002. — № 1. — С. 33-36.
4. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. — М., 1997. — 172 с.
5. Интегральные технологии оценки саногенеза / В. Л. Эмануэль, А. А. Генкин, Л. А. Носкин, Ю. В. Эмануэль // Лабор. медицина. — 2000. — № 3. — С. 27-31.
6. Бажора Ю. И., Носкин Л. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. — Одесса: Друк, 2002. — 400 с.
7. Гаркави Л. К., Квакина Е. Б. Понятие здоровья с позиции теории неспецифических реакций организма // Валеология. — 1996. — № 2. — С. 15-20.
8. Воложин А. И., Субботин Ю. К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. — М.: Медицина, 1998. — 480 с.
9. Комаров Г. Д., Кучма В. Г., Носкин Л. А. Полисистемный саногенетический мониторинг. — М.: МИПКРО, 2001. — 342 с.
10. Зайцев В. П. Психологический тест СМОЛ // Актуальные вопросы восстановительной медицины. — 2004. — № 2. — С. 17-19.
11. Аронов Д. М., Зайцев В. П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 92-95.
12. Патент 6578 U, UA A61B5/145 Спосіб оцінки ефективності реабілітації хворих на ішемічну хворобу серця / Юшкова О. Г. № 20041008166. — Заявл. 08.10.2004. — Бюл. № 5. — 2005.

УДК 281.93:616-089-051«4017»

О. Г. Попов, проф.,
В. В. Десятський,
О. Л. Кошельник, канд. мед. наук, доц.

АРХІЄПИСКОП, ХІРУРГ, ФІЛОСОФ БОЖОЮ МИЛІСТЮ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 281.93:616-089-051«4017»

А. Г. Попов, В. В. Десятский, Е. Л. Кошельник
АРХИЕПИСКОП, ХИРУРГ, ФИЛОСОФ БОЖЬЕЙ МИЛОСТЬЮ
Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий (Святитель Лука) (1877–1961) — архиепископ Симферопольский и Крымский, а в миру — выдающийся хирург, топографоанатом мирового уровня, доктор медицины, профессор. За труды по хирургии, которые стали настольными книгами многих поколений врачей, архиепископ стал лауреатом Сталинской (Государственной) премии I степени. В 1999 г. был причислен к лику новомучеников и исповедников для общецерковного почитания. Автор многих проповедей, статей и книг духовно-морального и патриотического содержания.

Ключевые слова: В. Ф. Войно-Ясенецкий, архиепископ, хирург, философ.

UDC 281.93:616-089-051«4017»

O. G. Popov, V. V. Desyatsky, O. L. Koshelnyk
ARCHBISHOP, SURGEON, PHILOSOPHER BY VOCATION
The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

V. F. Voyno-Yasenetsky (St. Luke) (1877–1961) is the Archbishop of Simferopol and Crimean regions, a famous surgeon and topographoanatomist, doctor of medicine, professor. The author of scientific works on surgery, which are used for constant reference of doctors. The archbishop was a laureate of the Stalin (State) Prize of the 1st degree.

He was canonized by Orthodox Church in 1999 year. He is the author of numerous preachings, works and books on scientific, religious, moral and patriotic topics.

Key words: V. F. Voyno-Yasenetsky, archbishop, surgeon, philosopher.

Откроем же широко сердце свое перед
Божественной правдой, но будем служить
и правде земной

Святитель Лука

Надзвичайно яскравою, унікальною особистістю у ХХ ст. був святитель Лука, архієпископ Сімферопольський і Кримський, а у миру — видатний хірург, доктор медицини Валентин Феліксович Войно-Ясенецький. Ця людина пройшла шлях від звичайного лікаря до лауреата Державної премії, професора, який розробляв актуальні питання гнійної хірургії, анестезії та топографічної анатомії. Деякі з них і нині використовуються у діагностиці та лікуванні багатьох захворювань.

Його життя, присвячене релігійному служінню і в той же час не відсторонене від суцього

наукового світовідчуття, містично одержимого, проте такого, що продовжує жити суспільними інтересами, привертає до себе увагу, подив; і виникає непереможне бажання дізнатися більше про життя та творчість цієї людини. Тим паче, що у наші часи, незважаючи на те, що багато в чому життя змінилося на краще, не перевелися спокуса, брехня, насильство. Ось чому життєвий шлях святителя допомагає зрозуміти, що зі злом можна боротися, пізнаючи таємниці та глибини причин, що його породжують. У світі йде непримиренна й запекла боротьба за людські душі, тому яскравий приклад

життя архієпископа, його наукових, богословських і філософських роздумів є своєрідним дороговказом. Життя та діяльність святителя Луки хоча й описані в низці книг і статей, але й сьогодні дають підстави для суперечливих оцінок. З одного боку, він доктор медичних наук, професор, з другого — архієпископ православної церкви; Радянський уряд присуджує йому звання лауреата Сталінської премії, він є автором всесвітньо відомого посібника з гнійної хірургії, а пізніше Синод української православної церкви зараховує його до лику святих.

В. Ф. Войно-Ясенецький народився 27 квітня 1877 р. у Керчі. Рід В. Ф. Войно-Ясенецького походить із збіднілих дворян. Його батько працював провізором аптеки в Керчі, потім у Херсоні, Кишиневі та Києві. В. Ф. Войно-Ясенецький навчався спочатку в Кишинівській, а потім у Київській гімназії; одночасно з гімназією в 1896 р. він закінчив Київське художнє училище. У тому ж році юнак їде до Петербурга для вступу до Академії мистецтв, але народницькі настрої, що панували тоді в середовищі інтелігенції, підказали, що реальну допомогу народу він може надати як медичний працівник. Тож відмовившись від іспитів до Академії мистецтв і «спізнившись» зі вступом на медичний факультет, їде вчитися на юридичний факультет Петербурзького університету. Через рік В. Ф. Войно-Ясенецький від'їжджає до Мюнхена в художню школу, але й там не затримується і повертається до Києва. Він самостійно займається образотворчим мистецтвом, малюючи в основному богомольців у Києво-Печерській лаврі, збирається стати сільським фельдшером або вчителем, але поступово утверджується в рішенні, що зможе більше допомогти знедоленому і безправному народу як лікар. Вступив у 1898 р. на медичний факультет Київського університету і на відмінно закінчив його в 1903 р., виявивши неабиякі здібності з анатомії, хірургії й офтальмології. Коли Валентин Феліксович був ще студентом, однокурсники пророкували йому майбутнє професора.

З початком російсько-японської війни В. Ф. Войно-Ясенецький у 1904 р. добровільно, в складі Київського лазарету Червоного Хреста, виїжджає до діючої армії. У Читі він завідував хірургічним відділенням військового шпиталю і працював під керівництвом професора О. А. Юсевича, досвідченого хірурга. Вже в перший рік роботи у Валентина Феліксовича, що оперував на кінцівках, суглобах, черепі, виявився неабиякий талант лікаря. У 1908–1909 рр. з'являються його перші праці, підказані самим життям: «О способах анестезии, наиболее удобных в земской практике», «Регионарная анестезия».

Працюючи в Курській губернії, В. Ф. Войно-Ясенецький у повній мірі пізнає важке життя

земського лікаря. Відсутність спеціальної літератури, брак часу не лякають його — він і тут займається питаннями знеболювання, лікуванням остеомієліту хребта (пропонує радикальне хірургічне втручання), розробляє свою методику операції при защемлених грижах, виконує великі операції на шлунково-кишковому тракці, жовчних шляхах, нирках, серці, головному мозку, суглобах, органах зору. Авторитет В. Ф. Войно-Ясенецького як хірурга зростає, його успішна практика стає широко відомою.

Багато оперуючи, Валентин Феліксович спостерігає тяжкі ускладнення від застосування наркозу. Думки його спрямовані на досягнення однією метою: знайти безпечніші методи знеболювання. Після знайомства з роботою Брауна про регіонарну анестезію інтерес до цього виду знеболювання не залишає його до кінця життя. Валентин Феліксович їде до Москви і влаштовується в клініку професора П. І. Дьяконова — «найяскравішого представника земської хірургії епохи її розквіту». Повний енергії, перспективних задумів, він із захопленням починає працювати над новою науковою темою, проводить дослідження на трупах в Інституті топографічної анатомії та оперативної хірургії під керівництвом професора Ф. А. Рейна. Тут цілеспрямований дослідник розробляє нові методи блокади нервових стовбурів, знаходить спосіб анестезії другої гілки трійчастого нерва.

Під час війни 1914 р. неординарний хірург завідував лазаретом для поранених.

Поволі, поступово, приблизно в 1915 р. В. Ф. Войно-Ясенецький починає збирати та класифікувати свої спостереження за хворими, ураженими різними гнійними процесами. У 1915 р. він їде до Києва і складає докторські іспити в Київському університеті. У тому ж році у Петербурзі виходить його книжка «Регіонарна анестезія», чудово ілюстрована самим автором, у якій він узагальнив результати своїх досліджень і багатий хірургічний досвід. Через рік Валентин Феліксович захищає докторську дисертацію. Його книга та дисертація удостоюються премії ім. Хайнацького, присудженої Варшавським університетом як автору кращих творів, що прокладають нові шляхи в медицині.

На початку 1917 р. Валентина Феліксовича за конкурсом обирають головним лікарем і хірургом міської лікарні Ташкента. У березні цього ж року разом із дружиною та дітьми він виїжджає на нове місце роботи — до Ташкента — у зв'язку з хворобою дружини, там він працює до 1920 р.

У дружини Валентина Феліксовича завжди було прекрасне здоров'я. На її портреті, написаному чоловіком, ми бачимо красиву життєрадісну жінку, яка народила четверо дітей. Це була добра мати своїм дітям, чудова дружина,

старанна і гостинна господиня. Проте Ганна Василівна захворіла на швидкоплинні сухоти і 27 листопада 1919 р. померла. Валентин Феліксівич залишається один із чотирма дітьми — старшому з яких дванадцять, а молодшому шість років.

Куди звернутися? Куди піти? І він звертається до православної віри. Куди ж ще можна було б звернутися за утіхою? В. Ф. Войно-Ясенецький став частіше відвідувати приходську церкву. Поступово він зацікавився духовними справами, зблизився з Ташкентським архієпископом Інокентієм. Зрідка Валентин Феліксівич почав виступати на духовних зборах.

Одного разу, коли він виголосив схвильовану промову на єпархіальному з'їзді, архієпископ Інокентій сказав йому: «Ви призначені до духовного служіння. Ви повинні бути не тільки лікарем для тіла, але і лікарем для душі...» Без жодних вагань Валентин Феліксівич дав згоду і в день Ушестя Господня в 1921 р., вже будучи професором Ташкентського університету, був висвячений у диякони, а через тиждень — у пресвітери і призначений молодшим священиком кафедрального собору м. Ташкента.

31 травня 1923 р. В. Ф. Войно-Ясенецького висвятили в сан єпископа Ташкентського і Туркестану.

Тодішній глава православної церкви патріарх Тихон, а потім і патріарх Сергій, що змінив його, зобов'язали В. Ф. Войно-Ясенецького, що прийняв у чернецтві ім'я Луки, не припиняти практичну лікарську діяльність, а також хірургічну і наукову роботу. Чому єпископ Лука? Це ім'я взяте не випадково: святий апостол-євангеліст Лука, за Священним Писанням, був не тільки лікарем, але і першим християнським художником. Його вважають автором перших зображень Богоматері.

Прямолінійний, непохитний, зневажаючий небезпеку лікар відкрито кинув виклик суспільному страху і вибрав шлях мучеництва. Вже через місяць його заарештували. У 1923, 1930, 1937 рр. Валентина Феліксівича переслідують арешти, заслання — так вульгарно-агресивна атеїстична ідеологія завойовувала своє панування. Одинадцять років життя заслання тільки укріпили віру цієї людини — вона давала йому відчуття свободи в будь-якій в'язниці, а лікарем він був завжди. «Наука і релігія... Вони не суперечать одна одній», — говорив о. Лука на одному з допитів. Відійшовши від сильного захоплення живописом, він не залишив свого іншого захоплення і духовного покликання лікаря й ученого. В «Автобіографії» В. Ф. Войно-Ясенецький пише: «У травні 1923 р. я був висвячений в єпископи і через десять днів заарештований. Протягом 2 років відбував важке заслання в Туруханському краї, за 230 верст на північ від Полярного кола. Менше

року працював у Туруханській лікарні, широко оперуючи. У лютому 1926 р. повернувся до Ташкента.

На початку 1930 р. був повторно заарештований і засланий спершу в м. Котлас, а потім до Архангельська. Після повернення з другого заслання близько року працював консультантом-хірургом у м. Андижані Ферганської області. У середині 1937 р. був заарештований утретє. Третє заслання я відбував у селі Велика Мурта Красноярського краю, де брав участь у роботі районної лікарні як хірург.»

Знаходячись на засланні, В. Ф. Войно-Ясенецький продовжував активно займатися — разом із релігійними справами — науковою діяльністю, особливо його цікавили питання гнійної хірургії.

І ось у 1934 р. книга В. Ф. Войно-Ясенецького «Нариси гнійної хірургії» виходить із друку тиражем 10 200 примірників. Ця робота професора В. Ф. Войно-Ясенецького є окрасою не тільки хірургічної, але й усієї медичної літератури. Мабуть, немає в світі іншої такої книги, яка була б написана з такою майстерністю, прекрасною літературною мовою, з бездоганим знанням хірургічної справи, з нескінченною любов'ю до страждаючої людини.

В кінці 30-х років В. Ф. Войно-Ясенецький повертається до Ташкента.

Війна, що вибухнула в 1941 р., застала його в Красноярську, де він був призначений головним консультантом кількох шпиталів. Його авторитет лікаря-хірурга був настільки великим, що хворих із тяжкими пораненнями з фронту направляли так: «Красноярськ. Войно-Ясенецькому».

З 1944 по 1946 рр. він працює консультантом кількох шпиталів у Тамбові, не припиняючи своєї релігійної діяльності. У 1946 р. В. Ф. Войно-Ясенецький став архієпископом Сімферопольським і Кримським.

У 1944 р. вийшла з друку нова книга В. Ф. Войно-Ясенецького — «Пізнні резекції при інфікованих вогнепальних пораненнях суглобів». Вона ґрунтувалася на вивченні особливостей перебігу складних ран, одержаних на цій війні, й рекомендувала їх радикальне лікування, яке б запобігало або зменшувало небезпеку тяжких ускладнень. За цю книгу і за «Нариси гнійної хірургії» професор В. Ф. Войно-Ясенецький був нагороджений у 1946 р. Сталінською премією I ступеня. Дізнавшись про це, Валентин Феліксівич відправив уряд СРСР телеграму, в якій просив із 200 тис. рублів своєї премії 130 тис. надіслати дітям-сиротам, жертвам війни. Після перемоги у війні В. Ф. Войно-Ясенецький одержав урядову нагороду — медаль «За доблесну працю у Великій Вітчизняній війні 1941–1945 рр.», а в лютому 1945 р. новий патріарх Алексій I нагоро-

див владика Луку правом носіння діамантового хреста на клобуці.

В. Ф. Войно-Ясенецький не тільки автор видатних праць із гнійної хірургії та регіонарної анестезії, але має й інші заслуги перед хірургією.

Він уперше в світі розробив метод блокади трійчастого нерва. Ним описані оригінальний метод блокади сидничного нерва й оригінальна методика операції при защемлених грижах. Видатний хірург розробив методику операції при міхурово-вагінальних свищах, зашиваючи їх з боку сечового міхура. При проведенні операції з видалення селезінки він запропонував перев'язку селезінкової артерії на рівні верхнього краю підшлункової залози, а також видалення слізного мішка при серпігіозних виразках рогівки. Всього цього було достатньо, щоб увійти до історії хірургії, проте Валентин Феліксович залишив незгладимий слід у науці, зайнявшись розробкою двох проблем — вивченням регіонарної анестезії та патології гнійного процесу.

Будучи архієпископом Сімферопольським і Кримським, В. Ф. Войно-Ясенецький не залишає своєї лікарської діяльності. Він консулює хворих, виступає з доповідями в Кримському хірургічному товаристві й на з'їздах кримських лікарів. Для лікарів Сімферополя Валентин Феліксович читає курс лекцій з гнійної хірургії.

Заслання, в'язниці суттєво вплинули на здоров'я В. Ф. Войно-Ясенецького, яке з кожним роком ставало все гіршим і гіршим. Діабет і нелегке життя мало-помалу підточують життєві сили. Його ліве око вже давно не розрізняло світла, а згодом і на зрячому оці стала поволі дозрівати катаракта. Потім до неї приєдналася і хронічна глаукома.

Восени 1952 р. академік Філатов пропонує зробити попередню операцію — іридектомію (видалення райдужної оболонки), але владика не погоджується й у 1954 р. Валентин Феліксович повністю осліп. Три роки повністю сліпий він управляв Сімферопольською єпархією, входив без сторонньої допомоги в храм, прикладався до ікон, читаючи напам'ять молитви і Євангеліє, проголошував проповіді, і якщо до нього приводили хворих, то вражав лікарів найточнішими діагнозами.

27 квітня 1957 р. професору В. Ф. Войно-Ясенецькому виповнилося 80 років, до сліпоти приєдналося й погіршення слуху. Тепер він зовсім перестав бачити і чути. Але при цьому його душа була сповнена любов'ю до страждених, до безпорадних дітей і людей похилого віку, знедолених. Тільки прощенням і милосердям була сповнена його душа, ними тільки і живилася його праця лікаря-зцілителя й духовного пастиря-наставника.

Владика Лука знаходився у дружніх стосунках і регулярному листуванні з такими маститими академіками, як фізіологи І. П. Павлов, Л. А.

Орбелі, офтальмолог В. П. Філатов. Твердість і непохитність архієпископа їм дуже імпонувала.

11 червня 1961 р., в день усіх Святих, він помер.

Єпархією Сімферопольський і Кримський архієпископ Лука керував до останнього дня свого життя. Його блискучі проповіді, а їх тексти склали 10 томів машинопису, були визнані винятковою подією в сучасному богослов'ї.

Рішенням Синоду української православної церкви від 22 листопада 1995 р. архієпископ Сімферопольський і Кримський Лука залічений до лику святих. Правлячого архієрея, архієпископа Сімферопольського і Кримського Лазаря Священний синод благословив на обретіння останків святителя Луки. А у серпні 2000 р. на ювілейному Архієпископському соборі православної церкви архієпископ Сімферопольський Лука зарахований до лику святих новомучеників і сповідальників для загальноцерковного вшанування. В цьому ж році здійснилася історична справедливість — відомий хірург, видатний учений, святий ієрарх Російської православної церкви був офіційно реабілітований.

20 березня 1996 р. нетлінні моці святителя Луки були перенесені в Свято-Троїцький кафедральний собор Сімферополя. Раку для мощей святителя Луки, художньо виконану зі срібла, масою близько 160 кг, виготовили в Греції. Автором раки є відомий грецький ху-



дожник Ніколас Влахо. Частина мошей святого Луки була передана до Греції, де вони знаходяться в двох монастирях на горі Афон і горі Іпат. У Греції знято документальний фільм про життя святого Луки (професора В. Ф. Войно-Ясенецького), а грецький архімандрит Нектарій написав низку книг про святителя Луку.

Життєвий шлях батька, його духовний і громадський подвиг, наполегливість і цілеспрямованість у досягненні мети стали прикладом для його дітей.

Михайло Валентинович Войно-Ясенецький (1907–1994), старший син, — видатний патологоанатом-інфекціоніст, доктор медичних наук, професор.

Олена Валентинівна Войно-Ясенецька (1908–1971) — кандидат медичних наук, лікар-епідеміолог.

Олексій Валентинович Войно-Ясенецький (1909–1984) — доктор медичних наук, професор.

З Одесою В. Ф. Войно-Ясенецького зв'язували родинні зв'язки — тут мешкав і працював його молодший син — видатний вітчизняний патологоанатом, доктор медичних наук, професор Валентин Валентинович Войно-Ясенецький (1913–1992), керівник лабораторії офтальмології НДІ ім. В. П. Філатова. Він автор 8 монографій, зокрема: «Тканинна несумісність», «Атлас очних хвороб», «Пухлини ока» тощо. Володіючи великим художнім даром, успадкованим від батька, Валентин Валентинович багато малював, у тому числі ілюстрував деякі монографії акад. І. А. Кассирського з патології крові. В Одесі проживала його внучка Ольга Валентинівна Войно-Ясенецька (1942–2001), кандидат медичних наук.

В. Ф. Войно-Ясенецький створив два визнані філософсько-теологічні твори «Дух, душа і тіло» — книга про апологетику (захист віри від безбожника) і «Наука і релігія». Формально вони не належать до медицини, проте дуже важливі для людства.

Ці апологічні праці В. Ф. Войно-Ясенецького можна зарахувати до тих творів, які ніколи не можна викреслити з пам'яті, які продовжують зігрівати душу та серце людини протягом усього життя. Митрополит Сімферопольський і Кримський Лазар вважає, що фундаментальна праця «Дух, душа і тіло», без сумніву, є одним із найбільш значущих богословських досліджень ХХ ст., актуальність якого неможливо вмістити у будь-які часові рамки.

Святитель Лука служив Богу, служив людині. Найяскравішим прикладом єдності «слів» і «діл» є книга «Дух, душа і тіло». У цьому творі гармонійно поєднуються віра християнина і знання вченого, богослов'я та наука, етика й медицина. Святитель Лука вирізнявся багатогранністю здібностей і різносторонньою діяльністю.

На думку святителя Луки, кожен наш крок у цьому світі має наслідки вселенського масштабу, які впливають на основи буття і стають усе більш значущими для долі людства. Потрібно, щоб усі сфери людського буття та діяльності визначала духовність, тоді будуть і наукові відкриття, виникне технічна й економічна потужність і безпека нашої країни.

Великий лікар, віруючий у Бога, зрозуміло, не може роздумувати про безперечну близькість науки і релігії. Знаменний у цьому відношенні трактат В. Ф. Войно-Ясенецького «Наука і релігія», вперше надрукований у 2000 р. Тут можна навести лише деякі цитати. «Звичайно, молитва як містичне устремління, як політ духу, як духовний екстаз, — пише В. Ф. Войно-Ясенецький, — не може ставати поряд із наукою для якого б то не було порівняння. Між релігією в цьому значенні й наукою може бути стільки ж суперечностей, скільки між математикою і музикою... І тепер скажіть, де в нашій науці — математиці, фізиці, біології, історії — є твердження, об'єктивні, доведені, тобто наукові, що суперечать догмату християнства, що Бог існує... Наука без релігії — небо без сонця.»

На це звертає увагу святитель Лука в своїх працях, які не мають аналогів ні в вітчизняній, ні в іноземній літературі. Ці праці не є аналізом релігії за допомогою науки, вони являють собою спробу усвідомлення віруючою людиною останніх наукових досягнень.

Видання апологічних творів «Дух, душа і тіло», «Наука і релігія» на початку ХХІ в. є видатною подією для нас, тому що в них на високому науково-філософському рівні демонструються істинність православної віри і відносність наукових знань.

Для кращого розуміння глибинної суті невеликих за обсягом, але фундаментальних за змістом цих його праць, нам необхідно знати хоча б основні факти його чудового життя, повного страждань і тягарів, напруженої боротьби та служіння людям.

Старанно вивчаючи основні віхи життєвого шляху та творчості святителя, можна зрозуміти, що їх багатогранність і різносторонність базуються на одній принциповій якості — цільності особи В. Ф. Войно-Ясенецького.

До такого висновку кожному можна дійти дуже коротким шляхом — порівнявши життя і творчість святої людини з життям буденним.

Його релігійно-філософські, богословські праці «Дух, душа і тіло», «Наука і релігія» сьогодні дуже важливі для багатьох бентежних душ наших сучасників, це може допомогти знайти віру, з'ясувати, що релігія і наука не протистоять одна одній.

Ці твори дають змогу зрозуміти, що не всупереч своєму релігійному світогляду та духов-

ному досвіду, а завдяки їм святителю Луці пощастило стати великим ученим і богословом, написати «Нариси гнійної хірургії», «Регіонарну анестезію» — талановиті дослідження вченого-хірурга.

Академік І. А. Кассирський писав: «Як можна, щоб одна й та ж рука водила пером при написанні глибоко наукових “Нарисів гнійної хірургії” та елегійної книги “Про дух, душу і тіло”?»

Сучасні наукові відкриття та розробки давно перейшли з галузі суто наукового знання у галузь, що межує зі світом духовним, де діють закони та норми як наукового пізнання, так і світу трансцендентного.

До видатних поборників віри можна, поза сумнівом, зарахувати і В. Ф. Войно-Ясенецького. Душа Валентина Феліксовича була здатна любити, жертвувати, співчувати, терпіти, він заслужив вічну пам'ять і вічне духовне життя. І сьогодні праці В. Ф. Войно-Ясенецького, видатного хірурга і вченого, допомагають урятувати життя і зберегти здоров'я тисячам людей, а його особистість, його слова, сказані в минулому столітті, допомагають порятувати душі людські.

Можна гордитися тим, що наша країна і наша земля мали такого сина — велику людину і великого гуманіста. Одним словом, святого у всіх значеннях — церковному і світському.

На згадку про великого духовного наставника, видатного хірурга, в Одесі вже шість разів проводилися республіканські наукові читання, присвячені життю, діяльності й творчості В. Ф. Войно-Ясенецького (архієпископа Луки).

До вічних духовно-етичних цінностей людського існування — життя в ім'я добра, високої

духовності та святої віри — спрямовує свідомість і душу людей святитель Лука, у сонмі святих перебуваючий.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Витенский Ю.* По окончании войны готов вернуться в ссылку. Профессор В. Войно-Ясенецкий на фоне двадцатого века // *Doctor.* — 2002. — № 1. — С. 88-90.
2. *Кассирский И. А.* Воспоминания о профессоре В. Ф. Войно-Ясенецком. К биографии анатома и хирурга, религиозного деятеля русской православной церкви, 1877–1961 // *Наука и жизнь.* — 1989. — № 5. — С. 76-89.
3. *Кассирский И. А.* Размышления о В. Ф. Войно-Ясенецком — хирурге и священнике // *Человек.* — 1995. — № 3. — С. 172-186.
4. *Поляков В. А.* Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий (хирург, 1877–1961) // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 1990. — № 10. — С. 59-66.
5. *Попов А., Коваленко А.* Святой нашей земли (о Войно-Ясенецком — хирурге и архиепископе) // *Южный год.* — Одесса: Полис, 2004. — Вып. 5. — С. 190-197.
6. *Филимонов С.* Святитель — хирург (В. Ф. Войно-Ясенецкий) // *Мир медицины.* — 2000. — № 5-6. — С. 42-43.
7. *Черкасова А. В.* Ф. Войно-Ясенецкий (архиепископ Лука) // *Врач.* — 2000. — № 6. — С. 14-45.
8. *Поповский М.* Жизнь и житие Войно-Ясенецкого архиепископа и хирурга // *Hermitage Publishers. USA.* — 1996. — 540 с.
9. *Поповский М.* Жизнь и житие Войно-Ясенецкого — архиепископа и хирурга. — СПб., 2002. — 478 с.
10. *Лисичкин В.* Крестный путь святителя Луки. — Изд. моск. патриархии «Троицкое слово», 2001. — 446 с.
11. *Святитель Лука (Войно-Ясенецкий)* // *Дух, душа, тело: Материалы Междунар. духовно-мед. конф. 14 сентября 2004.* — Симферополь, 2005. — 483 с.
12. *Жизнь, духовность, вера* // *Материалы Республиканской науч.-практ. конф. Юбилейные чтения имени В. Ф. Войно-Ясенецкого «Единение науки и религии».* — Одесса: Печатный дом, 2005. — 148 с.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ПРОТИ ЗБУДНИКІВ ГРИБКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

В. П. Пішак, І. І. Заморський. Протигрибкові засоби. Навчальний посібник.
— Чернівці: Мед. ун-т, 2006. — 280 с.

Грибкові інфекції (мікози), тобто інфекції, зумовлені різноманітними мікроскопічними грибами — мікроміцетами, — стали актуальною проблемою у практичній медицині за останні два десятиріччя, а частка грибкових інфекцій у загальній структурі захворюваності помітно зросла. З одного боку, це пояснюється помітним прогресом у боротьбі з бактеріальними інфекціями внаслідок широкого і порівняно успішного застосування різних груп антибактеріальних засобів (наприклад, різноманітних антибіотиків, нових поколінь хінолонів). З другого боку, повсякчас з'являються і набувають розповсюдження нові збудники грибкових інфекційних захворювань. Спектр збудників мікозів швидко розширюється — сьогодні відомо понад 400 видів грибів, що викликають захворювання у людини, тобто стільки ж, скільки відомо патогенних бактерій.

Разом із тим, постійно зростає кількість імунокомпрометованих пацієнтів у зв'язку з впровадженням нових медичних технологій, пов'язаних із трансплантацією органів і складними хірургічними втручаннями, застосуванням лікарських засобів з імунодепресивними властивостями (глюкокортикоїди, протимікробні та протипухлинні препарати). Набувають поширення імунодефіцитні стани різного генезу, невпинно розповсюджується пандемія ВІЛ-інфекції. При цьому створюють загрозу для життя хворого й умовно-патогенні мікроорганізми. Як зазначають багато авторів, кандиди, аспергіли й інші умовно-патогенні гриби впевнено витісняють із лідируючих позицій у внутрішньолікарняній патології бактеріальних збудників. Це дає підстави фармакологам та спонукає їх й інших науковців до швидкого виробництва та клінічного впровадження протигрибкових препаратів, у чому за останнє десятиліття спостерігається значний прогрес.

Отже, поява нових посібників і практичних порадників, у яких узагальнювалися б усі нові дані щодо групи лікарських засобів, які знищу-

ють збудників грибкових інфекцій, є актуальним і своєчасним як для студентів, так і для дипломованих спеціалістів. Саме таким навчальним посібником, створеним членом-кореспондентом АПН України, професором В. П. Пішаком і професором І. І. Заморським, є «Протигрибкові засоби».

Цей доробок містить чималий об'єм інформації. Зокрема:

— основна частина посібника містить класифікацію патогенних грибів, класифікацію та детальну характеристику практично всіх відомих протигрибкових засобів, а також загальні рекомендації щодо раціонального застосування протигрибкових засобів;

— у додатках подано таблиці з коментарями до них: вибір хіміотерапевтичних засобів при захворюваннях, викликаних грибами та схожими на них мікроорганізмами, а також за ризику грибкових інфекцій, орієнтовні схеми застосування протигрибкових засобів;

— в алфавітному покажчику лікарські засоби подаються не лише латинською мовою, а й українською та англійською.

У посібнику ретельно узагальнені різноманітні дані щодо давно відомих і найсучасніших протигрибкових препаратів, розглянуті всі основні групи сучасних антимікотиків — полієнові та непілієнові антибіотики, синтетичні протигрибкові препарати (азоли, аліламіни, піримідини, жирні кислоти, арени, морфоліни, хінолони). При цьому не забуті антисептики з вираженою протигрибковою активністю, які, власне, не є антимікотиками у фармакологічному розумінні, однак широко використовуються у практичній медицині для профілактики та лікування різних грибкових інфекцій, а деякі з них, наприклад гексетидин (стоматидин), рекомендуються як важливі засоби другого ряду для лікування поверхневих мікозів. Знайшли детальне відображення і протигрибкові фітопрепарати.

Опис окремих антимікотиків викладено за загальним планом, який включає коротку ха-

рактеристику, список препаратів групи, хімічну структуру засобів, механізм їх протимікробної дії, спектр і тип протигрибкового впливу, особливості фармакокінетики та фармакодинаміки, загальні показання та протипоказання до застосування, побічні реакції, особливості раціонального клінічного використання та взаємодії з іншими препаратами; подаються комбіновані препарати, які випускаються різними фармацевтичними фірмами. При цьому зосереджується увага читачів на особливостях раціонального використання описаних лікарських засобів, доцільності їх комбінування з іншими лікарськими препаратами.

У цілому навчальний посібник містить опис понад 135 протигрибкових засобів, значну кількість торгових назв антимікотиків та характеристику комбінованих препаратів. Він проілюстрований 111 рисунками та 10 таблицями. У додатках розміщено ще 3 таблиці. Наведено хімічні формули 108 протигрибкових лікарських засобів. Дано посилання більше ніж на 90 вітчизняних та іноземних літературних джерел. Усі ці цифри демонструють ґрунтовність і детальність книжки, яка написана гарною літературною мовою.

Навчальний посібник «Протигрибкові засоби» (автори В. П. Пішак і І. І. Заморський) не викликає суттєвих зауважень, відповідає вимогам щодо структури, змісту й обсягів навчальних посібників для вищих навчальних закладів (лист МОН України № 1/11-3012 від 10.11.2000 р.). Водночас необхідно вказати на деякі непринципові зауваження і неточності, які не применшують цінності рецензованої книги. На нашу дум-

ку, авторам слід було доповнити сучасними препаратами розділ «Загальні рекомендації щодо раціонального застосування протигрибкових засобів» — згідно з тими даними, які наведені у додатках. У разі перевидання навчального посібника видавцям слід звернути увагу на однаковість оформлення заголовків розділів, таблиць, алфавітний покажчик препаратів доповнити синонімами і торговими назвами, які наведені в описі лікарських засобів.

Навчальний посібник написаний на високому науковому рівні з урахуванням новітніх даних щодо фармакологічної характеристики антимікотиків, механізмів, спектра й особливостей їх дії, клінічного застосування, взаємодії між собою та іншими лікарськими засобами, ілюстрований понад 120 таблицями й рисунками, зручними для практичного користування. Поза всяким сумнівом, посібник буде корисним як для студентів вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів освіти III–IV рівнів акредитації, так і для інтернів, ординаторів і слухачів факультетів післядипломної освіти, а також слухачів факультетів підвищення кваліфікації на післядипломному етапі освіти.

В. Й. КРЕСЮН

Перший проректор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету МОЗ України, член-кореспондент АМН України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

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 ІО 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 вилучається.

5. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки у кожному.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Текст бажано друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word 6.0/95 for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

6. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

7. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 8,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо одне від одного; підписи до всіх рисунків статті подають на окремому аркуші. На зво-

ротному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

8. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

9. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

10. Статті, відіслані авторам для виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

11. Статті треба надсилати за адресою:

Редакція журналу «Інтегративна антропологія», Одеський державний медичний університет, Валівський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

12. З усіма питаннями і за додатковою інформацією слід звертатися за телефонами:

+38-(0482) 23-54-58

+38-(0482) 23-29-63

+38-(0482) 23-49-59

Редакційна колегія

THE RULES OF MANUSCRIPT PREPARATION for the journal “Integrative anthropology”

Editorial Board considers only the articles being up to the journal thematics and the following requirements.

1. The article is sent to Editorial Board in two copyrights with signatures of all authors. It is accompanied by the directive to Editorial Board with a signature of the director and a stamp of

the establishment. The authors of our country have to give conclusions of experts allowing an open publication as well as information about the authors with indication of surname, name and patronymic (in full), scientific rank, working place, post, address, phone and fax numbers. If the materials which are intellectual property of

some organizations and have never published before are used in the article, the author should take a permission of each of these organizations on the publication.

It is obligatory to send the computer version of the article on a disket, a disk CD ROM or IO Mega ZIP in two copies.

The authors should indicate the name of a chapter to which the article is sent. The main chapters of the journal are following: "Lectures of Nobel prize winners", "Methodology of integrative processes", "Onto- and phylogenesis", "Genetic aspects of biology and medicine", "Cloning: medicine, ethics, law", "Reproduction. Medical, ethic, and social problems", "Problems of bioethics", "Pathological states and modern technologies", "Intellect: problems of formation and development", "Social and ecological aspects of person's existence", "Person and society", "Philosophical problems of gerontology and geriatrics", "Person and Universe", "Life and death: unity and opposites", "Discussions", "Bookshelf", "Letters to Editorial Board".

2. The articles ordered by Editorial Board of the journal are published first of all. The articles, which have been already printed in other editions, as well as the works which after the essence are processing of the articles published before and do not contain a new scientific material or new scientific comprehension of the known material, are not considered. For the violation of this condition full responsibility rests with the author.

3. The working languages of the journal are Ukrainian, Russian, and English.

4. Requirements to the articles depending on category.

The material of a **research article** with general volume of up to 8 standart pages should be as following:

- a) code UDC;
- b) surname and initials of an author (authors), scientific rate;
- c) the heading of the article;
- d) the full name of the establishment where the article is done;
- e) the set of a problem in general and its connection with scientific or practical tasks;
- f) analysis of last researches and publications referring to which the author begins solving of the problem;
- g) enlightening of not solving parts of the general problem the article is devoted to;
- h) the aims of the article;
- i) presentation of the main research information with entire grounding of recieved scientific results;
- j) the research conclusions and perspectives of further work in this branch;
- k) literature — no more than 15 references.
- l) 2 abstracts in article's and English languag-

es (volume up to 800 printed letters) according to the following scheme: code UDC, initials and author's surname, the heading of the article, abstract's text, key words (no more than 5).

Problem article (general volume is up to 10 pages) shows the author's point of view to the actual problems. Structure of the article is as the author thinks the best. If the volume is more, it is necessary to submit it to Editorial Board's approval.

Review article should be with general volume up to 12 pages. References are no more than 40 items.

Letters (general volume is up to 1.5 standart pages) discuss the material published in "Integrative Anthropology" or other issues.

Reviews (general volume is up to 2 standard pages) present an information about new books, CD-ROM, exhibitions and films in interest of the journal.

Notes: general volume contains all the publication elements, i.e. headings, an article or a message, references, abstracts, key words, tables (no more than three), graphical data (no more than 2 drawings or fotos), except the information about authors. The papers containing pictures, tables and so on are expelled from general counting.

5. Text is printed on a standard paper of A4 format (width of fields: from the left, above and below — 2 cm, from the right — 1 cm), a page should contain no more than 32 lines with 64 signs in each.

The SI (System International) should be used in the articles.

Text should be sent in Times New Roman (Times New Roman Cyr), 14 points, 1.5-spacing throughout the text and saved in files of such formats as Word 6.0/95 for Windows and RTF (Reach Text Format).

You should not import any tables, drawings, and pictures in the text.

6. Tables can be created by means of that text-processor which is used for the basic text type-setting. They should be on a separate page with its legend doubled-spaced above the table.

7. Grafical data can be sent in such programms 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 infor-

mation presented in tables and pictures cannot be duplicated.

References are given in square brackets according to the literature list numeration. Literature in a list should be composed according to the reference order in the article. If the articles are of the same author, they should be presented in a chronological order.

It should be reference on each work in a reference list.

8. Editorial Board has the right to review, correct and refuse those articles which don't meet Editorial Board requirements without explaining the grounds. Manuscripts are not returned back.

9. The articles sent to the authors for correcting should be returned back until three days after

the receipt. There can be allowed mistakes only in a type-setting in an author's proof-reading.

10. You should send the articles to the following address:

Editorial committee of the journal "Integrative Anthropology", The Odessa state medical university, Valihovsky lane, 2, Odessa, 65026, Ukraine.

11. For any questions and supplementary information you can apply by following telephone numbers:

+38-(0482) 23-54-58

+38-(0482) 23-29-63

+38-(0482) 23-49-59

Editorial Board

ОСНОВНІ РУБРИКИ ЖУРНАЛУ

ІНТЕГРАТИВНА
АНТРОПОЛОГІЯ
INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY
International Medical and Philosophical Magazine

Лекції Нобелівських лауреатів

Методологія інтегративних процесів

Онто- і філогенез

Генетичні аспекти біології та медицини

Клонування: медицина, етика, право

Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми

Проблеми біоетики

Патологічні стани і сучасні технології

Інтелект: проблеми формування та розвитку

Соціальні та екологічні аспекти існування людини

Людина і суспільство

Філософські проблеми геронтології та геріатрії

Людина і Всесвіт

Життя і смерть: єдність та протиріччя

Дискусії

Книжкова полиця

Листи в редакцію

