

Міжнародний медико-філософський журнал

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY
International Medical and Philosophical Magazine



№ 2 (20)
2012



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

Засновник

Одеський національний медичний університет

Головні редактори

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН (*Україна*)

Професор
ЯНГДЕ ЖАНГ
(*Китай*)

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

Ольга Астаф'єва (*Росія*)
Олена Вальдман (*Росія*)
Юрій Вороненко (*Україна*)
Микола Головенко (*Україна*)
Ігор Гук (*Австрія*)
Ірина Добронравова (*Україна*)
Енні Жанг (*Китай*)
Віталій Кордюм (*Україна*)
Сергій Максименко (*Україна*)
Спірос Маркетос (*Греція*)
Джеймс Сміт (*США*)
Стефан Д. Трахтенберг (*США*)
Деніс Уїтлі (*Велика Британія*)
Рольф Цинкернагель (*Швейцарія*)
Євген Чазов (*Росія*)
Віктор Чупіна (*Румунія*)

Зміст

Contents

***Філософські проблеми
антропології***

***Philosophical Problems of
Anthropology***

В. М. Запорожан
Шлях довжиною в десять років **4**

V. M. Zaporozhan
Ten Years Long Way

І. С. Добронравова
Процесуальність складності:
методологічні засади розгляду **6**

I. S. Dobronravova
Processuality of Complexity:
Methodological Foundations of Consideration

Л. С. Горбунова
Становлення парадигми складності
в постнекласичній науці **11**

L. S. Gorbunova
Complexity Paradigm Formation in
Postnonclassical Science

Н. В. Кочубей
Складність як концепт
постнекласичного знання **17**

N. V. Kochubey
Complexity as a Concept of
Postnonclassical Knowledge

***Методологія
інтегративних процесів***

***Methodology of
Integrative Processes***

Т. В. Дегтяренко, О. В. Вдовиченко
Перспектива психофізіологічного підходу
до дослідження феноменології ризику **25**

T. V. Degtyarenko, O. V. Vdovichenko
Perspective of Psychophysiological Approach
to Risk Phenomenology Research

***Патологічні стани
і сучасні технології***

***Pathological States and
Modern Technologies***

О. І. Варбанець, В. В. Годован,
О. А. Шандра, І. Й. Сейфулліна,
О. А. Кашченко, О. Е. Марцинко
Протисудомна дія нового ксиларатного комплексу
германію (IV) з калієм на моделях гострого
судомного синдрому **33**

O. I. Varbanets, V. V. Godovan,
O. A. Shandra, I. Y. Seyfullina,
O. A. Kashchenko, O. E. Martsinko
Anticonvulsive Action of the New Xylarate
Germanium Complex (IV) with Potassium
at Models of Acute Seizure Syndrome

- В. О. Полясний
Активация
антиоксидантных механизмов мозга
при застосуванні кетогенної дієти 37
V. A. Polyasny
Activation of
Antioxidative Brain Mechanisms
by Ketogenic Diet
- Д. Г. Гавриченко
Роль продолженной эпидуральной анестезии
в профилактике тромбогеморрагических усложнений
на периперационном этапе лечения
хворих на рак эндометрия 40
D. G. Gavrychenko
Role of Prolonged Epidural Anesthesia
in the Prevention of Perioperative
Thrombohemorrhagic Complications
in Patients with Endometrial Cancer
- Н. В. Котова, В. О. Майчук
Молекулярно-генетичні основи етіопатогенезу
та профілактики вроджених дефектів
невральної трубки 44
N. V. Kotova, V. O. Maychuk
Molecular and Genetic Bases of
Etiopathogenesis and Prophylaxis of
Congenital Defects of the Neural Tube
- І. В. Ашаніна
До питання взаємозв'язку
між фотостарінням шкіри
та появою новоутворень 51
I. V. Ashanina
To the Question of Interaction
between Skin Photo-Aging
and Tumors
- О. І. Захарчук, О. В. Пішак,
М. І. Кривчанська, Л. О. Кадельник,
В. Г. Хоменко
Значення генеалогічного методу
на сучасному етапі розвитку антропогенетики 53
O. I. Zakharchuk, O. V. Pishak,
M. I. Kryvtchanska, L. O. Kadelnik,
V. G. Khomenko
Importance of a Pedigree Method at Modern Stage
of Anthropogenetics Development
- О. Ф. Сибірева, О. І. Уразова,
В. В. Калюжин, М. І. Калюжина
Асоціація поліморфізму генів
згортальної системи крові
з розвитком хронічної хвороби нирок 58
O. F. Sybireva, O. I. Urasova,
V. V. Kalyuzhin, M. I. Kalyuzhina
Association of Gene Polymorphism of
Blood Clotting System
with Development of Renal Chronic Disease
- Л. Н. Єфременкова
Вплив комплексного лікування
на перебіг остеоартрозу
при метаболічному синдромі 61
L. N. Yefremenkova
Influence of Complex Treatment on
Osteoarthritis Course
with Metabolic Syndrome
- Ю. І. Бажора
Вивчення молекулярно-генетичних
механізмів взаємодії у системі
«людина — туберкульозна паличка —
навколишнє середовище» —
імунологічна проблема 63
Yu. I. Bazhora
Studying Molecular Genetic
Mechanisms of Interaction in
the “Human-Being — Tubercular Bacilli —
Environment” System is
Immunologic Problem
- Д. В. Жунько
Гіпертермія в комплексному лікуванні
хронічного простатиту
при метаболічному синдромі 68
D. V. Zhunko
Hyperthermia in Complex Treatment of
Chronic Prostatitis
with Metabolic Syndrome
- Г. Ф. Степанов, О. О. Мардашко, А. А. Дімова
Епігенетична модифікація ферментів
у м'язах тварин різного віку 70
G. F. Stepanov, O. O. Mardashko, A. A. Dimova
Epigenetic Modification of Enzymes in
Muscles of Different Age Animals
- К. М. Усиченко
Імуногенетичні особливості
патогенезу хронічних вірусних
гепатитів 74
K. M. Usychenko
Immunogenetic Features of
Chronic Viral Hepatitis
Pathogenesis

К. К. Васильєв, М. С. Бекало,
В. Й. Кресюн, В. В. Годован
Завідувач кафедри фармакології
Одеського медичного інституту
професор Д. М. Лавров (1867–1928)

K. K. Vasylyev, M. S. Bekalo,
V. Y. Kresyun, V. V. Godovan
Head of Pharmacology Department of
the Odessa Medical Institute
Professor D. M. Lavrov (1867–1928)

Правила оформлення статей The Manual of Article Style
для журналу «Інтегративна антропологія» 86 for the Journal “Integrative Anthropology”

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 9 від 31.05.2012 р.

До відома авторів!

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

© Інтегративна Антропологія, 2012

<p>Адреса редакції: 65082, Україна, Одеса, Валіховський пров., 2</p> <p>Телефони: (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 А. А. Гречанова, Р. В. Мерешко, О. В. Титова, О. М. Фащевська, К. М. Цвігун</p> <p>Художній редактор А. В. Попов</p> <p>Комп'ютерний дизайн, оригінал-макет В. М. Попов, А. В. Попов</p> <p>Поліграфічні роботи І. К. Каневський, Ю. В. Гречанов</p>
<p>Журнал зареєстровано у Державному комітеті інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 4802. Передплатний індекс 08210. Підписано до друку 23.10.2012. Формат 60x84/8. Папір письмовий. Обл.-вид. арк. 13,0. Тираж 150. Зам. 1591. Видано і надруковано Одеським національним медичним університетом. 65082, Одеса, Валіховський пров., 2. Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001.</p>	



ПУТЬ ДЛИНОЮ В ДЕСЯТЬ ЛЕТ

В наши дни бурное развитие получили теория самоорганизующихся систем — синергетика Германа Хакена и теория диссипативных структур, основанная Ильей Романовичем Пригожиным — известным ученым, лауреатом Нобелевской премии (1977). Сегодня эти теории стали направлением философии, которое синтезирует в себе целый ряд фундаментальных выводов естествознания и социальной мысли, вырабатывает принципиально новую методологию исследования физического мира, живой материи и социальных систем.

Русско-бельгийский физик, физикохимик, основатель термодинамики неравновесных процессов, Илья Романович Пригожин (1917–2003) в 1942 году получил степень доктора физики в Свободном Университете в Брюсселе, профессором которого стал в 1947-м. В 1962 году возглавил Международный институт физики и химии, а в 1987 — стал директором Центра статистической механики и термодинамики в университете штата Техас (США).

Введенное И. Р. Пригожиным понимание необратимости времени и переосмысление понятия энтропии привело ученого к закономерному выводу о том, что именно вследствие этих причин развитие обретает вероятностный, нелинейный характер. От анализа поведения сложных химических систем ученый перешел к глубоким мировоззренческим обобщениям, что открыло путь к меж- и трансдисциплинарному диалогу, характеризующему постнеклассическую науку.

Ныне синергетика объединила представителей разных научных школ (И. Р. Пригожина,

Г. Хакена, С. П. Курдюмова и др.), которые разрабатывают модели самоорганизующихся процессов различной природы, позволяя анализировать становление, сложность, нелинейность и другие феномены, значение которых в наши дни имеет не только теоретический, но и практический, прикладной характер.

Немалый вклад в развитие этого направления и постнеклассической науки в целом вносят и ученые Одесского медуниверситета, для которых оно стало одним из главных в научной деятельности. Не случайно именно коллектив кафедры философии, возглавляемый профессором И. В. Ершовой-Бабенко — основателем психосинергетики, — десять лет назад инициировал первые научные чтения памяти И. Р. Пригожина, которым суждено было стать вначале всеукраинскими, а потом и международными.

Научные чтения на протяжении десятилетия (2003–2012) проводятся в классическом академическом стиле, который, к сожалению, становится редкостью. Однако именно он позволяет ученым разных стран, особенно начинающим, более глубоко, «сквозь время», анализировать сложные философские и научные проблемы, которые, имея глубокие корни в истории философии и науки, актуальны и на современном этапе развития общества.

За прошедший период состоялось девять научно-практических конференций «Пригожинские чтения», собиравших философов Украины, России, Словакии и Германии, в том числе докторантов, аспирантов, магистров, студентов, — всех, кого волнует разработанная Ильей Пригожиным наука о сложности и поведении диссипа-

тивных структур, а фактически — синергетическая парадигма, включающая синтез философии, методологии естественных наук, гуманитарного знания, медицины и техники.

За время проведения конференций были рассмотрены многие научные проблемы, в том числе: понимание постнеклассики; проблема времени в постнеклассический период; психосинергетика — на границе философии, естествознания, медицины, техники и гуманитарных наук; философия, методология и наука — природа, общество и человек (XXI век) — секционные доклады памяти С. П. Курдюмова, А. А. Леонтьева, М. А. Кагана; диссипативность и сложность в работах И. Пригожина и в постнеклассических исследованиях; научные школы И. Пригожина, Г. Хакена, С. П. Курдюмова и др. (общее и отличия); философия и наука на постнеклассическом этапе: исследование человекомерности, диссипативности, сложности; постнеклассическое знание и наследие И. Пригожина.

В рамках последних «Пригожинских чтений» (2010–2011) «Философия и наука на постнеклассическом этапе: исследование человекомерности, диссипативности, сложности» состоялся «Круглый стол» с участием ведущих украинских и российских ученых, что стало свидетельством международного признания этого форума.

Участниками «Пригожинских чтений» в разные годы были академик АПН Украины, ректор Национального педагогического университета имени М. П. Драгоманова, директор Института высшего образования АПН Украины, доктор философских наук, профессор В. П. Андрущенко; академик АПН Украины, директор Института психологии АПН Украины, доктор психологических наук, профессор С. Д. Максименко; заместитель заведующего по научной работе кафедры культурологии и деловых коммуникаций РАГС при Президенте РФ, заведующая сектором стратегий социокультурной политики Российского института культурологии, доктор философских наук, профессор О. Н. Астафьева; заведующий отделом философии науки и техники, заведующий сектором междисциплинарных проблем науки и техники Института философии РАН, доктор философских наук В. И. Аршинов; заместитель заведующего по научной работе кафедры философии РАГС при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник Института философии РАН, начальник отдела философии, социологии, политологии и права Российского гуманитарного научного фонда (Москва, Россия), доктор философских наук Л. П. Киященко; вице-президент АНСТИНС (Москва, Россия), доктор юридических наук, профессор А. Г. Гладышев; профессор кафедры теории упругости Санкт-Петербургского государственного университета, доктор физико-математических наук Р. Г. Баранцев; действительный

член РАЕН, вице-президент АНСТИМС (Москва, Россия), доктор социологических наук, профессор В. И. Патрушев; проректор Технического Университета, доктор философских наук Туран Душан (Словакия); заведующая кафедрой философии и методологии науки Киевского национального университета имени Тараса Шевченка, председатель Украинского синергетического общества, доктор философских наук, профессор И. С. Добронравова; заместитель председателя Одесского отделения Украинского синергетического общества, профессор Южноукраинского национального педагогического университета имени К. Д. Ушинского, доктор философских наук, профессор М. С. Дмитриева и многие другие.

За время своего существования «Пригожинские чтения» стали специфической «наукородящей средой», формирующей генерации ученых, способствующей становлению будущих кандидатов и докторов наук. Результаты научной работы отечественных и зарубежных авторов обобщены и концептуализированы в тематических сборниках и коллективных монографиях, выпуск которых стал уже доброй традицией («Постнеклассика: философия, наука, культура», СПб., 2009; «Синергетическая парадигма. Социальная синергетика», М., 2009). Нынешний год — тоже не исключение. Наши друзья и коллеги порадовали читателей недавно вышедшей коллективной монографией «Постнеклассические практики: опыт концептуализации» (Санкт-Петербург, 2012 год).

В 2012 году в десятый раз «Пригожинские чтения» соберут последователей идей человека, которого называют Эйнштейном XXI века, — тех, кто интересуется постнеклассической наукой, стремится к синтезу естественнонаучного и гуманитарного знания, медицины и философии.

Мне как главному редактору журнала «Интегративна антропология» особенно приятно, что тема синергетики стала постоянной на страницах нашего издания, а многие из участников «Пригожинских чтений» были авторами наших публикаций. И в будущем, мы надеемся, наше плодотворное сотрудничество не прервется.

Отмечая 95-летие И. Пригожина и десятилетие «Пригожинских чтений», хочется пожелать всем сегодняшним и будущим участникам конференции продолжения научного творчества, новых «сумасшедших» идей, благодаря которым и развивается наука.

**Главный редактор журнала
«Интегративна антропология»
Лауреат Государственной премии
Украины академик
В. Н. ЗАПОРОЖАН**

УДК 141.78:001.82

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

ПРОЦЕССУАЛЬНОСТЬ СЛОЖНОСТИ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ РАССМОТРЕНИЯ

Киевский национальный университет им. Т. Г. Шевченко

УДК 141.78:001.82

I. S. Dobronravova

ПРОЦЕСУАЛЬНІСТЬ СКЛАДНОСТІ: МЕТОДОЛОГІЧНІ ЗАСАДИ РОЗГЛЯДУ

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

Розглянуто методологічні засади розуміння складності. Серед них — принцип підлеглості Г. Хакена, порядок через флуктуації Іллі Пригожина, сім принципів складності Е. Морена. Автор показує переваги і недоліки цих та інших методологічних засобів. Потрібно виробити філософські засади адекватних складності методологічних засобів, які можуть базуватися на ідеях із філософської спадщини. Зокрема, показано спроможність Гегелівського аналізу до формування діючої причини для розуміння ситуації біфуркації.

Ключові слова: цілісність, нелінійність, складність, самоорганізація, процес.

UDC 141.78:001.82

I. S. Dobronravova

PROCESSUALITY OF COMPLEXITY:

METHODOLOGICAL FOUNDATIONS OF CONSIDERATION

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

The article deals with methodological foundations for the complexity understanding. There are slaving principle by H. Haken; order through fluctuations by I. Prigogine; seven principles of complexity by E. Morin. The author shows advantages and deficiencies of these and other methodological means. Adequate philosophical foundations of the methodology have to be elaborated on the ground of ideas from treasury of world philosophy. Thus it was shown capacity of Hegelian analysis of formation of efficient cause for understanding the situation of bifurcation.

Key words: unity, nonlinearity, self-organisation, complexity, process.

Формулировка первой части названия наводит на мысль об онтологической стороне дела. Почему тут же упоминаются методологические основания? Онтологически речь должна идти о способе представления сложности в научной картине мира. Но поскольку картина мира научна, без метода представление о предмете ввести невозможно. И метод здесь нужно понимать достаточно широко, как методологическое сознание [9, с. 567–585], вооруженное знанием не только приемов метода, но и условий его применения, и категориальных оснований его понимания. Иначе услужливое «само собой разумеющееся», инспирированное предыдущей методологией, подменит постановку вопроса, исключив саму возможность адекватного новой ситуации ответа.

Это как раз имеет место быть в понимании сложности, где типичным является вопрос о том, из чего сложное состоит. Понимание сложного как сложенного напрямую связано с принципом редукции, со сведением сложного к простому. Этот принцип прекрасно работал в линейной науке, особенно в физике и химии, последние триста лет. Поначалу его опорой были простые механические представления, а к XX веку принцип редукции базировался уже на респектабельном системном подходе. Работы Л. Берталяни, направленные на преобразование системного подхода с тем, чтобы сделать его адекватным сложности живого, получили признание

в биологии и кибернетике, но немного изменили в физике и даже в биофизике [2].

Привычка искать сущность явлений этажом ниже, все дальше и дальше проникая в микромир, работает и в нелинейной физике, а именно, в физике высоких энергий. Характерен в этом смысле призыв Абдуса Салама, одного из творцов теории электрослабых взаимодействий, первой и пока наиболее успешной из унитарных калибровочных теорий (единых теорий фундаментальных физических взаимодействий). В своей Нобелевской лекции 1978 года он говорил о перспективах дальнейшего движения «вглубь» материи от кварков к субкваркам и пресубкваркам. Между тем, другой создатель той же теории, Стивен Вайнберг, исходил из совершенно иных, не редуционных, методологических оснований. Произнося свою Нобелевскую лекцию [3] при получении премии совместно с Саламом и Глэдшоу, он подчеркивал, что свойства элементарных частиц определяются не их составными элементами, которых, возможно, и не существует, а судьбами Вселенной, переживающей фазу становления после Большого Взрыва. Единство мира определяется тогда не так структурно, как генетически. Элементный состав физической материи возникает в процессе ее дифференциации вследствие спонтанного нарушения исходных динамических симметрий. Это общее происхождение создает в дальнейшем саму возможность интегра-

ции этих элементарных частиц в более сложные структуры: ядра, атомы, молекулы. Действительно, нейтральность атома определяется равенством противоположных по знаку электрических зарядов электронов и протонов. А такое равенство, естественно, объясняется как раз общностью их происхождения в результате спонтанного нарушения исходной локальной симметрии между сильным и электрослабым взаимодействиями. Таким образом, судьбы мира как целого (одного из множества возможных миров) определяют в процессе его становления его разнообразие и сложность [11].

Существование же ядер, атомов, молекул неотделимо от их взаимодействия с физическим вакуумом, с объектами своего уровня организации, от существования того целого, элементом которого они выступают. Элементарные частицы как генетическая и структурная основа всех структурных образований связывают существование этих образований со становлением Вселенной, в процессе которого они и появились. Таким образом, мыслить тотальность отдельных объектов конкретного многообразия мирового целого невозможно вне рассмотрения тотальности самого этого целого.

Способность нелинейных теорий выступать в качестве фундаментальных по отношению к другим теориям, в том числе и линейным, сродни той фундаментальности физических постоянных, на которую впервые указал Альберт Эйнштейн. Фундаментальность эта определяется исторической определенностью конкретного существования, конкретным (хотя и случайным) историческим выбором одного из возможных вариантов эволюции: и физической, и химической, и биологической [6].

Самоорганизация в нелинейных средах позволяет говорить о становлении системы целым, когда совокупности элементов среды приобретают статус частей целого, когда свойства частей определяются свойствами целого, а не наоборот. Как уже было сказано, такой подход применим к рассмотрению становления нашего мира, взятого в его физическом и космологическом аспектах, т. е. выступающего в качестве предмета унитарных калибровочных физических теорий и основанных на них космологических моделей. Такая теоретическая реконструкция становления мира демонстрирует то обстоятельство, что обнаруживаемые гармония и целостность нашего мира (проявляющиеся, в частности, в подчинении фундаментальных законов его существования определенным глобальным и соответствующим образом нарушенным локальным симметриям) — это результат генетического единства элементов мира и их взаимодействий.

Здесь полезно различение единства (*unita*) и целостности (*totalita*). В нашем случае единство

является исходным моментом, обеспечивая целостность как результат действия единых в своей сущности законов по отношению к единым по своему происхождению объектам.

Как видим, сложность и целостность мира связаны с процессуальностью. Недаром Илья Пригожин, определяя черты мира в нелинейной картине мира, назвал, кроме целостности и сложности, еще и темпоральность [15]. Обычно в понимании темпоральности подчеркивается необратимость, но совершенно очевидно, что время как параметр применимо именно к процессам. При этом необратимость реального времени касается переходных процессов, о которых и пишет Пригожин. Однако единая нелинейная картина мира возможна, только если в ее пределах находит объяснение существование относительно устойчивых интегрируемых систем, подчиняющихся законам линейной физики [5]. Устойчивыми являются циклические процессы, по отношению к которым время приобретает мнимый характер, лишаясь черты необратимости. Именно поэтому Эйнштейн считал время иллюзией, хоть и весьма навязчивой. Рассмотрение временного параметра как комплексной величины позволяет с единых позиций подходить к необратимым и обратимым процессам — как к процессам становления сложных структур, так и к процессам их воспроизведения как динамически устойчивых [7]. Недаром в математическом описании процессов самоорганизации такое важное место занимают предельные циклы как устойчивые аттракторы самоорганизации.

Методологически адекватный такому пониманию становления и воспроизведения целостных сложных систем принцип подчинения, введенный основателем синергетики Германом Хакеном [17]. Этот принцип полностью противостоит принципу редукции. Как ни странно, это часто не осознается учеными и методологами. Приветствуя целостность самоорганизующихся систем, они продолжают отождествлять элемент и часть целого, неявно протаскивая редукционистский подход. Начиная с элемента, с неизбежностью приходишь к попытке «сложить» целое. И никакие разговоры об особенно сильном взаимодействии, обеспечивающем целостность, уже не помогают понять специфику нелинейных процессов.

Слово «процесс» здесь является ключевым. Понимать нечто как сложное целое можно только процессуально. Самоорганизующееся целое создает себе части из элементов среды в процессе своего становления. Это касается уже и относительно простых диссипативных структур, вроде ячеек Бенара, стенки которых представляют собой вихревые потоки молекул. Эти потоки в известном смысле и есть «части» ячеек Бенара. Не всегда, конечно, можно так на-

глядно пространственно выделить части целого. Хотя, например, и в живой клетке мембрана как ее пространственная часть подобным образом и образуется в ходе ионного транспорта как процесса самоорганизации. Мощный электрический потенциал, существующий на тонкой мембране, уничтожил бы ее, если бы он, собственно, не обеспечивал ее существование, существование, которое является процессом, как и все в живом организме.

Еще более очевидна процессуальность таких принципиально сложных образований, как фракталы [12]. Независимо от природы сред, на которых они образуются, уменьшение масштабов не приводит к обнаружению их «простых» составных частей. В компьютерной симуляции такое уменьшение масштабов в принципе можно проводить сколько угодно раз. Фрактальная геометрия природы (Б. Мандельброт), как и общества, конечно, ограничена. Изменение масштабов приводит, в конечном счете, к элементам хаотической среды, на которой происходит самоорганизация фракталов на границе областей притяжения конкурирующих аттракторов. Элементам среды, понятно, может быть присуща сложность иного рода, будь то молекулы или люди.

Важно понимать, однако, что хотя свойства элементов среды и не безразличны для самоорганизации, которая может происходить на среде, простая совокупность таких элементов еще не является средой самоорганизации. Показателен в этом смысле наглядный пример с волной цунами. Молекулы воды и в такой уединенной волне (солитоне), и рядом с ней, на «тихой» воде, имеют одни и те же свойства и межмолекулярное взаимодействие между ними осуществляется теми же силами Ван дер Ваальса. Совершенно очевидно, что принцип редукции не годится здесь в качестве объяснительного принципа. Коэффициенты в нелинейном уравнении Кортевега — де Вриза, описывающем образование волн на мелкой воде, определяются величиной сил Ван дер Ваальса, знать их, конечно, полезно, но не они определяют природу нелинейного процесса образования и движения солитона.

Основанием самоорганизации всегда является нелинейность среды. Конечно, природа нелинейности различных сред различна. Так, для образования ячеек Бенара или волны цунами для нелинейности достаточно градиента температур или давлений. Для того же чтобы социальная среда стала нелинейной, т. е. чтобы возможна была самоорганизация в обществе, необходимо определенное состояние умов и эмоций людей, даже если речь идет о такой простейшей форме социальной самоорганизации, как движущаяся толпа [1]. В одном и том же обществе степень недовольства как показатель нелиней-

ности социальной среды может быть разной. В общем, адекватное применение принципов синергетики к средам различной природы дает возможность выяснить в каждом конкретном случае и управляющие параметры, и источник и стоки, и параметры порядка самоорганизующихся структур.

И в более простых случаях физических сред их способность порождать самоорганизацию связана с тем их состоянием, которое характеризует такую среду как определенную целостность. Так, для статистического хаоса — это пороговое состояние в точке бифуркации, в котором уже не существует средних значений, а должен осуществляться случайный выбор между различными вариантами «дальнего порядка» (Пригожин). Тем более это верно для динамического хаоса, когда хаотическое поведение присуще параметру порядка, возникновение и сохранение которого само определяется процессами самоорганизации. Так что в известном смысле сложность как процесс — это почти всегда сложное кооперативное поведение элементов среды, т. е. процесс.

Черты целостности возникают у самоорганизующихся систем в процессе их становления и сохраняются, если ставшая система оказывается устойчивой. Устойчивым аттрактором для самоорганизующихся систем является предельный цикл, изображающий в фазовом портрете периодические процессы. Это процессы воспроизведения целого с точки зрения известного результата. Они не буквально повторяют процесс становления, поскольку открытая самоорганизующаяся структура, способная к воспроизведению, существует за счет диссипации энергии (диссипативная структура) и «забывает» начальные условия. Рассмотрение устойчивости таких систем как динамической устойчивости периодических процессов их воспроизведения позволяет применить к ним понятие целого в его диалектическом понимании, т. е. как определяющее в процессе становления свои части, но несводимое к ним.

Такое устойчивое существование имеет место, пока поддерживаются нужные условия, однако эти условия могут разрушаться самим существованием нелинейной системы. Так, автокаталитические реакции, производящие собственный катализатор, ускоряющимися темпами исчерпывают запасы реагентов, приближая собственный конец, если запасы реагентов не пополняются. Такое пополнение может осуществляться искусственно в лабораторной установке или естественно за счет обмена веществ в организме, но ни в том, ни в другом случае не может быть вечным. Таким образом, целостность связана с темпоральностью в смысле временности, преходящего существования и в том случае, когда система способна к динамической устойчивости.

Целостность и темпоральность как черты самоорганизующихся систем тесно связаны со сложностью как увеличением упорядоченности.

Чтобы понимать сложные системы, нужно, по крайней мере, диалектическое мышление. Эдгар Морен показывает, что этого не достаточно для понимания всех аспектов сложности. Он предлагает такие семь принципов сложного мышления [13]:

1. Системный или организационный принцип.
2. Голографический принцип.
3. Принцип обратной связи.
4. Принцип рекурсивных циклов.
5. Принцип авто-эко-организации.
6. Диалогический принцип.
7. Принцип повторного введения человека в каждый акт познавательного процесса.

Эдгар Морен собрал многочисленные достижения различных подходов в эти принципы, для того чтобы получить разностороннее понимание сложности. Он ссылается на происхождение некоторых из них сам: на Норберта Винера по поводу принципа обратной связи и на Гегеля по поводу диалогического принципа. Некоторые принципы мы можем сопоставить с принципами, сформулированными другими авторами. Так, Елена Князева, переводчица первого тома «Метода» на русский, в своем предисловии к этой книге сопоставляет первый принцип системности с принципом подчинения Г. Хакена [8]. Я считаю, что этот потенциал для сбора и систематизации идей является первым преимуществом проекта Морена по сложности мышления.

Второе преимущество перечня принципов сложности мышления — его открытость. Я имею в виду, в первую очередь, возможность добавить в него что-то еще. Так, я могу предложить добавить методологические принципы нелинейного мышления как современного научного стиля мышления, а именно, принцип спонтанного нарушения симметрии и принцип когерентности [7, с. 126–141]. Происхождение этих принципов связано с основными направлениями нелинейной науки: с унитарными калибровочными теориями в области физики высоких энергий и с синергетикой как программой научных исследований процессов самоорганизации в различных областях реальности. Они начали играть роль методологических принципов, будучи осмысленными на базе философских идей эволюции для первого и целостности — для второго.

Принципы сложного мышления Морена открыты также и в другом смысле. Я имею в виду возможность раскрыть и развить содержание этих принципов. Хотелось бы рассмотреть диалогический принцип и показать не использованные Мореном возможности диалектики Гегеля как одного из источников диалогического принципа. Так, например, Морен рассматрива-

ет сложную причинность как сложную систему причинно-следственных связей. Такое рассмотрение должно включать финальную (целевую) причинность, циклическую причинность, корреляцию между эндо- и экзопричинностью и генеративную причинность. Морен предлагает такую комбинаторную диалектику причины и следствия [14, с. 325–326]:

- а) одни и те же причины в состоянии произвести различные эффекты;
- б) различные причины в состоянии произвести одинаковые следствия;
- в) небольшие причины в состоянии произвести большие следствия;
- г) большие причины могут производить небольшие эффекты;
- д) некоторые причины могут приводить к противоположным эффектам;
- е) следствия противоположных причин могут быть неопределенными.

Эти заявления звучат довольно парадоксально. Однако парадоксы скорее демонстрируют проблемы, чем решают их. Морен предупреждал о различных видах редукционизма в линейном мышлении: кибернетический редукционизм, цифровой редукционизм. Думаю, что эти парадоксы демонстрируют опасности следующего случая редукционизма, а именно линейного способа мышления о причинно-следственных связях, когда предыдущее событие рассматривается как причина, определяющая следующее событие как ее следствие. Хотелось бы показать, что избежать этой ловушки линейного мышления можно, используя возможности классической диалектики мышления. Я имею в виду возможность рассматривать точки бифуркации как ситуации формирования причины для понимания процессов самоорганизации. Такая интерпретация позволяет избежать, по крайней мере, парадокса вроде того, что «малые причины приводят к большим следствиям».

Начальный пункт возникновения чего бы то ни было нового при самоорганизации — это возникновение целостности исходной среды, что проявляется в возникновении набора возможностей дальнейшего выбора посредством крупномасштабных флуктуаций. Такие флуктуации Пригожин и называл причиной нового порядка [16]. Тогда состояние нелинейной среды в критической точке (ситуацию бифуркации) естественно трактовать как ситуацию возникновения (формирования) причины.

Это может быть осмыслено в терминах формирования причины из второй части «Науки логики» Гегеля [4, с. 204–222]. Тогда осуществившийся после выбора в точке бифуркации вариант поведения системы выступает как «реальная необходимость», которая «включает случайность» этого выбора. Таким образом, выбор предшествует возникновению действию-

ющей причины. Нелинейность среды при этом может быть рассмотрена как основание самоорганизации, а критическое значение управляющего параметра — как ее условие [7, с. 98–115]. Двойная детерминация основанием и условиями определяет возникновение флуктуации как действующей причины становления нового целого. По Гегелю, субстанция играет роль причины, поскольку она имеет мощь «порождать некое действие, некую действительность» [4, с. 219].

Такое понимание дает возможность избежать парадоксального рассмотрения событий, подобных крику в горах, как причины возникновения лавины. Образование нелинейного состояния снежного покрова или россыпи камней как основания формирования лавины придает случайному событию, такому, как крик в горах, значение критического условия случайного выбора одной из возможных причин и, соответственно, ее действия.

Как ни странно, такое рассмотрение находится в полном соответствии с пониманием действующей причины в классической физике, физике Галилея и Ньютона. Как известно, они считали, что причина нужна только для изменения состояния движения, и эта причина — сила. Чтобы изменить состояние механического движения, нужна энергия. Такова же ситуация и в нелинейной области. Чтобы образовать новую структуру, необходима мощь потоков энергии, поступающих в среду или производимых ею. Эта энергия, делающая среду нелинейной, и является основанием для возникновения причин, способных произвести соответствующие действия. Малое случайное воздействие может повлиять на выбор одной из флуктуаций в критическом неравновесном состоянии, но не оно определяет сам набор возможных флуктуаций.

Проблема причинности в синергетике может быть обсуждена и в аристотелевских терминах с использованием всех видов причинности, предложенных Аристотелем. Некоторые авторы [10] уже рассматривали аттракторы нелинейной динамики как своего рода целевые причины самоорганизации. Материальную причину естественно ассоциировать с типичным для нелинейных сред сильно неравновесным состоянием, обеспечивающим потоки энергии и вещества через открытую самоорганизующуюся в этой среде систему. Формальная причина при наличии материальной и целевых причин также может быть адекватно истолкована. Малое воздействие, подобное крику в горах, может послужить формальной причиной выбора лавины того, а не другого маршрута из тех вариантов, которые возможны для данной неравновесной ситуации. Тогда действующая причина окажется результатом совместного действия всех остальных видов причин.

Независимо от интерпретации, перенос внимания от причины возникновения к возникновению причины позволяет избежать неадекватного рассмотрения ситуации бифуркации как следствия предшествующего ей состояния, ведь это состояние еще не является критическим (а в случае первой бифуркации оно еще даже не является нелинейным) и не может быть причиной особой точки. Признание за особыми точками особого статуса перерыва в линейной причинной цепи и ситуации возникновения причин, соответствующих нелинейным процессам самоорганизации, берущим начало в таких точках, позволит, по крайней мере, корректно формулировать вопросы, что дает надежду избежать парадоксальных ответов.

Коль скоро ситуацию можно интерпретировать как нелинейную и разворачивающуюся по сценарию вхождения в хаос, то здесь открываются возможности образования сложных систем типа фракталов в зоне конкуренции разных аттракторов нелинейной хаотической динамики. Следует, однако, иметь в виду, что такая динамика может иметь место только для параметров порядка, т. е. в ситуации, основанной на предыдущей самоорганизации [17, с. 28–55]. Уже существующее кооперативное (когерентное) движение многих элементов среды и характеризуется параметром порядка. Когда такая согласованность исчезает, разрушается сама среда, порождающая самоорганизацию сложных систем в динамическом хаосе.

То есть для того, чтобы корректно ставить вопрос о самоорганизации в нелинейных средах, следует правильно определять, о какой среде идет речь, учитывать иерархичность уровней, на которых происходит самоорганизация. Это даст возможность говорить о переходных процессах на одном уровне без утраты состояния гомеостаза на другом. Тогда можно применять понятия параметров порядка и управляющих параметров и определять возможности влияния на процессы самоорганизации адекватно пониманию их природы.

Исключение в понимании сложности как процесса, казалось бы, могут составить такие примеры из фрактальной физики и биофизики, когда сделанный выбор закрепляется, как при образовании альвеол в легких или роста кораллов в море. В этих случаях мы имеем дело как бы со следами самоорганизации. И если в живых организмах сложность, даже ставшая, сохраняется в процессе обмена веществ, отмирания и рождения клеток, то омертвление живого (кораллы) такие процессы прекращает, приводя им на смену процессы распада. Когда темп этих процессов распада невелик, у людей и появляется возможность жить на коралловых островах, поклоняться останкам предков или мощам святых или исследо-

вать подобные реликты, абстрагируясь от процессов их становления, не рассматривая их сложность как процесс. Но даже в этом случае принцип редукции не работает как объяснительный принцип.

Важно отметить, что стремление к теоретической простоте вовсе не обеспечивается принципом редукции, как могло бы показаться. Действительно, предпочтение статистических методов динамическим как раз и связано с безнадежностью попыток описать систему на основе поведения элементов. Слишком много молекул, слишком сложно их поведение, для того чтобы можно было сложить все это в единую картину. Между тем нелинейный подход, рассматривающий становление нового сложного целого, позволяет ввести параметр порядка самоорганизующихся систем и описать их процессуальную сложность итерационными формулами. Часто такие формулы поразительно просты (как в случае с множеством Мандельброта), но всегда нелинейны или являются решениями нелинейных уравнений. Компьютерная революция создала возможность приближенного численного решения подобных уравнений и продуцирования компьютерной симуляции процессов самоорганизации сложных систем. Как известно, это позволяет еще и эффективно сжимать информацию о сложном, поскольку сложность воспроизводится не как набор сведений об отдельных элементах сложной картины, а как процесс ее становления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бевзенко Л. Д. Социальная самоорганизация / Л. Д. Бевзенко. – К. : Институт социологии НАНУ, 2002. – 436 с.
2. См. работы Л. Берталанфи на сайте Центра Берталанфи (Bertalanffy Centre for the Study of System Science) // <http://www.bertalanffy.org/>

3. Вайнберг С. Нобелевские лекции по физике 1978 года / С. Вайнберг, А. Салам, П. Глэдшоу. – М. : Знание, 1978. – 64 с. (Серия «Физика»).

4. Гегель Г. В. Ф. Наука логики. Т. 2 / Г. В. Ф. Гегель. – М. : Мысль, 1971. – 247с.

5. Добронравова И. С. На каких основаниях возможно единство современной науки? / И. С. Добронравова // Синергетическая парадигма. – М. : Прогресс-Традиция, 2000. – С. 343–353.

6. Добронравова И. С. Проблема фундаментальности нелинейных теорий / И. С. Добронравова // Эйнштейн и перспективы развития науки : материалы конференции. – М. : Репроникс, 2007. – С. 108–112.

7. Добронравова И. С. Синергетика: становление нелинейного мышления / И. С. Добронравова. – К. : Лыбидь, 1990. – 150 с.

8. Князева Е. Н. Эдгар Морен в поисках метода познания сложного. Предисловие переводчика / Е. Н. Князева // Морен Э. Метод. Природа природы. – М. : Прогресс-Традиция, 2005. – 464 с. – С. 5–27.

9. Кримський С. Б. Запити філософських смислів / С. Б. Кримський ; за сигнатурою Софії. – К. : Видав. дім «Києво-Могилянська академія», 2008. – 718 с.

10. Курдюмов С. П. Законы эволюции и самоорганизации сложных систем / С. П. Курдюмов, Е. Н. Князева. – М. : Наука, 1994.

11. Линде А. Д. Физика элементарных частиц и инфляционная космология / А. Д. Линде. – М. : Наука, 1990.

12. Мандельброт Б. Фрактальная геометрия природы / Б. Мандельброт. – М. : Ин-т компьютерных исследований, 2002. – 656 с.

13. Morin E. La Besoin d'une penceé complex / E. Morin // Representation et complexité. – Paris : Educam/Unesco/ISSC, 1997. – P. 89–93.

14. Морен Э. Метод. Природа природы / Э. Морен. – М. : Прогресс-Традиция, 2005. – 464 с.

15. Пригожин И. Время, хаос, квант / И. Пригожин, И. Стенгерс. – М. : Прогресс, 1994. – 266 с.

16. Пригожин И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой / И. Пригожин, И. Стенгерс. – М. : Прогресс, 1986. – 432 с.

17. Хакен Г. Основные понятия синергетики / Г. Хакен // Синергетическая парадигма. – М. : Прогресс-Традиция, 1999. – С. 28–55.

УДК 141.78:116

Л. С. Горбунова, канд. філос. наук, доц.

СТАНОВЛЕННЯ ПАРАДИГМИ СКЛАДНОСТІ В ПОСТНЕКЛАСИЧНІЙ НАУЦІ

Інститут вищої освіти НАПН України, Київ, Україна

УДК 141.78:116

Л. С. Горбунова

СТАНОВЛЕНИЕ ПАРАДИГМЫ СЛОЖНОСТИ В ПОСТНЕКЛАССИЧЕСКОЙ НАУКЕ

Інститут вищого образования НАПН України, Київ, Україна

Современная эпоха является критической в общем процессе перехода к новому типу цивилизационного развития человечества. Фундаментальным ответом на вызов эпохи может быть формирование новой парадигмы мышления, адекватной миру, который постоянно изменяется. Такое мышление, называемое сложным, разрабатывается постнеклассической наукой и может быть эксплицировано в виде целостного единства взаимосвязанных принципов, которые реализуются в междисциплинарных и трансдисциплинарных исследованиях. Если положить их в основу образовательного процесса, то можно создать систему превентивного образования для человека, обреченного жить в эпоху кризисов, но благодаря образованию способного быть успешным, а для общества создать систему гарантий не просто выживания, но и успешного развития.

Ключевые слова: сложность, мышление, постнеклассическая наука.

The epoch we live in, is critical in the general process of transition to the new type of civilizational mankind development. Development of the new adequate mentality to the changing world can be the fundamental answer to an epoch challenge. Such way of thinking is called complex, developed by postnonclassical science, can be explicate in the form of complete unity of the interdependent principles realized in interdisciplinary and transdisciplinary researches. Having put them as a principle of educational process, we will be able to create the system of preventive education for the person doomed to live in epoch of crises and being able to be successful.

Key words: complexity, thinking, postnonclassical science.

Кінець другого і початок третього тисячоліття виявилися темпоральною точкою переходу кількох типів: соціально-економічного, політичного, культурного, цивілізаційного, екологічно-планетарного, що несе для людства найбільшу загрозу. Уже в самому розгортанні процесу перехідності, що має багатовимірний характер, настає один з найбільш глибоких і швидких періодів перетворень в історії людства. Усе йде до того, що найближчим часом усі аспекти людського життя і діяльності будуть пронизані та сформовані глобально циркулюючою інформацією, відбуватимуться у сфері глобальних взаємодій, глобальних ринків і глобально діючих технологій. Виникає нова універсальна соціальна структура, яка розкривається в різних формах залежно від різноманітності культур та інститутів.

Ця нова соціальна структура асоціюється з виникненням нового способу розвитку людської цивілізації — інформаціоналізму (М. Кастельс), що, у свою чергу, сформувався під впливом перебудови капіталістичного способу виробництва під кінець ХХ століття [1]. Специфіка інформаціоналізму як нового способу розвитку полягає, насамперед, у багаторазовому посиленні нового джерела продуктивності в економіці. Це джерело, згідно з М. Кастельсом, полягає «у технології генерування знань, обробки інформації й символічної комунікації. ...Специфічним для інформаціонального способу розвитку є вплив знання на саме знання як головне джерело продуктивності» [1, с. 39]. Тобто не саме знання й не інформація як така є визначальними чинниками розвитку сучасного суспільства, тому що вони самі по собі є значущими в будь-якому типі суспільства на будь-якому етапі його розвитку. Визначальним фактором є конкретна специфіка їхньої взаємодії, що в умовах мереж інформаційних технологій, які формуються, надає *якість* складності взаємодіям знань та інформації. Домінування логіки інформаційно-комунікативних мереж стає фактором перебудови всіх сфер суспільства як «мережевого», суттєвими рисами якого є зростання динамізму і складності, що безперервно ускладнюється.

Людська діяльність у контексті виникнення нового, інформаційно-комунікативного спосо-

бу розвитку з необхідністю здобуває істотно нелінійний, інноваційно-циклічний характер. Змінюється її зміст: з діяльності активного суб'єкта епохи модерну, що агресивно завойовує світ, вона перетворюється в діяльність креативного комунікативного конструювання нових активних нелінійних середовищ, складних реальностей, що перетинаються й взаємно відтворюються: речових, інформаційних, чуттєво-емоційних, знаково-символічних, інтелектуальних і духовних.

Визначальним фактором діяльності в рамках формування контексту інформаціоналізму стає комунікація як процес виробництва й обміну смислами в просторі культури і її часу. Суспільство, що ґрунтується на знаннях й усвідомлює себе у такій якості, продукує нову складність й усвідомлює її. Мова йде про становлення нового, «рефлексивного суспільства», здатного до усвідомлення своїх можливостей і меж їхньої реалізації в просторі власної волі, до усвідомлення всіх ризиків своєї діяльності в крихкому, нестабільному світі культури й природи, в усвідомленні своєї відповідальності за цей світ.

Щоб жити і діяти в нових умовах, необхідні інше мислення, інший спосіб дій. Загрозливим виглядає те, що наше покоління ще не встигло виробити адекватну змінам логіку мислення, нові цінності та практичні навички життя. Ми хронічно відстаємо від змін, не встигаємо їх осмислити, зрозуміти їх суть, знайти раціональний спосіб дій.

Як правило, люди намагаються пристосуватися до умов глобального «макрозрушення» (Е. Ласло), використовуючи звичне мислення і навички індустріальної культури ХХ століття, що рівнозначно спробі жити в сучасних мегаполісах з мисленням і кругозором середньовічних феодалських сіл. Така система орієнтації та дії не просто не ефективна, але з врахуванням досягнутого критичного порога напруженості соціальних і екологічних структур дуже небезпечна.

Завдання полягає в тому, щоб навчитися мислити, жити і діяти відповідно до умов часу. Як це можливо?

Чи можливо розв'язати фундаментальну проблему, якщо знаходитися на тому ж рівні мислення, що зумовив цю проблему? Свого часу

Ейнштейн поставив це запитання стосовно науки і відповів на нього негативно. Тобто ми не можемо, ми не маємо права в контексті нашої індивідуальної та загальнолюдської відповідальності, вступивши в третє тисячоліття, йти далі, не виробивши нового типу мислення, нових цінностей і нового сприйняття, що відповідають швидкозмінним умовам.

Потрібне не лише нове мислення, але і нові відчуття, нова інтуїція та нові, адекватніші, способи бачити самих себе, природу і все, що нас оточує.

Такі спроби з боку наукового і гуманітарного співтовариства ми спостерігали в 70-ті роки в діяльності Римського клубу. У 80-ті екологічний рух довів до загалу важливість збереження довкілля. Наприкінці 90-х Будапештський клуб звертає увагу суспільства на наполегливу необхідність розвивати такі форми мислення і відчуття, які дозволять нам не лише вижити, але і розвиватися у новому світі. У кінці ХХ століття створюються різні національні та міжнародні трансдисциплінарні дослідницькі центри, зокрема Інститут в Санта-Фе (Нью-Мехіко, США), який здобув світове визнання як провідний центр з вивчення складного (у ньому проводяться дослідження таких складних адаптивних систем, як біологічні організми, мови, людський мозок і креативне мислення), Німецьке товариство з вивчення складних систем і нелінійної динаміки. Нарешті, успішно діє Асоціація складного мислення (Association pour la pensee complexe), створена у Франції, що розгорнула свою діяльність у широкій міжнародній мережі учених і викладачів, у тому числі через ЮНЕСКО.

Культура, що розвивається, обов'язково стикається з необхідністю зміни парадигм, бо в рамках будь-якої з них формується комплекс проблем, розв'язання яких є неможливим. Парадигма із простору інтелектуальної та ментальної свободи для існування і розвитку перетворюється в тісну клітку, яка здатна спотворити майбутнє. Проблеми, які неможливо розв'язати в межах старої парадигми, формують енергетику її заміни. Глобальні проблеми сучасності, викликані реалізацією парадигми культури «модерніті» та техногенної цивілізації, виступають каталізаторами зміни парадигми мислення в науці, філософії, у культурі в цілому.

Глобальність накопичених нерозв'язаних проблем свідчить про наш час як «епоху критичних порогів» (Е. Ласло) і, отже, корінних перетворень. Особливо важливого значення набуває динаміка еволюційних процесів, направлених у бік більшої структурної складності культурних екосистем. Це виражається в конвергенції існуючих систем до систем нового, більш високого рівня, у посиленні їх динаміки, обумовленої потужними сучасними технологіями, у розгортанні усе більш складних форм комуні-

кації між різними частинами системи на основі нових інформаційних і комунікаційних технологій. Про зростання складності свідчить також рух до потенційно креативного хаосу з підвищеною чутливістю до інших систем — співтовариств, культур, довкілля.

Досвід життя і дій у сучасних глобалізованих суспільствах потребує узагальнення і формування складного глобального мислення в рамках нової парадигми.

Раціональним ядром нової культурної метапарадигми, що формується, є нова наукова парадигма. Її становлення пов'язане з розгортанням наукової революції, що привела до становлення постнекласичної науки.

Остання в центр своїх досліджень поставила унікальні, складні системи, що історично розвиваються, особливим компонентом яких є сама людина. Нова наукова парадигма в процесі формування передбачає обов'язкову експлікацію цінностей як передумови реалізації установок на одержання об'єктивно істинних знань про світ. «Техногенна цивілізація нині вступає в смугу особливого типу прогресу, коли гуманістичні орієнтири стають первинними у визначенні стратегій наукового пошуку», — відзначає В. Стьопін [2, с. 636].

У зв'язку з цим саме поняття наукової парадигми розвивається. У ситуації плюралізму дисциплінарних парадигм й онтологій, коли неможлива редукція до якоїсь одної всієї складності й різноманіття наукового знання, накопиченого попереднім розвитком науки, у ситуації прояснення творчо-конструктивної й комунікативно-інтерсуб'єктивної природи наукового знання, його соціокультурної детермінованості, більш актуальним стає поняття «науково-дослідної програми» (І. Лакатос), що включає в себе *a priori* багатство «людського фактора» з його цілями, цінностями, завданнями, методами, методологіями, інструментами, креативно-конструктивним потенціалом, інституціональною організацією тощо.

Складність і конструйований характер об'єкта наукового пошуку (складні, відкриті системи, системи, що самоорганізуються і саморозвиваються), різноманіття змісту його суб'єктивної складової формують ситуацію плюралізму й конкуренції науково-дослідних програм, що розгортаються в міждисциплінарній і трансдисциплінарній сферах. Це простір мислення «за межами» дисциплінарних і колишніх загальнонаукових парадигм, які колись, по суті, розгорталися в рамках якоїсь більш широкої парадигми — парадигми спрощення, що пропонує або редукцію (наприклад, людського до природного), або поділ (наприклад, між людським і природним).

Таке розуміння, відзначає Е. Морен, заважає усвідомленню відношення одночасно причетнос-

ті людини до природи й поділу людини й природи. Тільки складна парадигма причетності (розрізнення) з'єднання дозволяє побудувати концепцію *двоїстої єдності* людського буття. Але, як констатує Морен, вона ще не вписана в наукову культуру [3].

Мислення в процесі становлення нової парадигми називають складним. Воно має своє коріння в історії наукового й філософського знання Заходу й Сходу. Можна знайти цілу низку ідей і уявлень, які стали передумовами для розвитку принципів складного мислення.

Важливим внеском у розробку основ складного мислення є вчення Канта про антиномії чистого розуму, вчення Гегеля про самоконструювання й саморозгортання духу, що відпустив себе в природу для завершення циклу власного розвитку. Діалектика Гегеля, розвинута надалі Марксом, стає основою діалогіки Морена.

Важко було б сьогодні говорити про складне мислення без філософського досвіду Ніцше, що заявив про кризу основ визначеності й відкрив двері у філософію креативному хаосу.

У ХХ столітті досвід мислення Гайдеггера, Гуссерля, представників Франкфуртської школи, а також постмодерністів й after-постмодерністів послужив подальшій розробці основ складного мислення. У негативній діалектиці Адорно, у діалектиці просвітництва Горкгаймера, у конструктивістській естетиці Лукача, у теорії комунікативної дії Габермаса, у теорії самореферентних систем Лумана, у номадології та теорії трансцендентального емпіризму Дельоза ми знаходимо досвід, що відповідає духу сучасної теорії складності.

Наука також має багатий досвід реалізації багатьох аспектів складного мислення, що заявив про себе як про найефективніший з погляду досягнення наукових результатів. Універсальні, міждисциплінарні підходи до дослідження розвитку складних систем були закладені в теорії систем Л. фон Берталанфі, у кібернетичі Н. Вінера. Великий французький математик, фізик і філософ Анрі Пуанкаре ще наприкінці ХІХ століття заклав основи методів нелінійної динаміки і якісної теорії диференціальних рівнянь. Це він увів поняття атракторів (множин, що притягують до себе у відкритих системах), точок біфуркацій (параметрів, при яких з'являються альтернативні рішення), нестійких траєкторій та динамічного хаосу.

У першій половині ХХ століття величезну роль у розвитку складного мислення, насамперед як мислення нелінійного, відіграли російська й радянська школа математиків і фізиків: А. Ляпунов, Н. Боголюбов, Л. Мандельштам, А. Андронов, А. Колмогоров та ін.

Варто відмітити, що «складне мислення розвивалося ніби в проміжках між дисциплінарними галузями, починаючи з мислителів матема-

тиків і кібернетиків (Вінер, фон Нейман, фон Ферстер), фізикохіміків (Пригожин), біофізиків (Атлан), філософів (Касторіадіс)». Воно наче заповнювало проміжки між дисциплінами, відіграючи роль сполучного, тобто міждисциплінарного, і комунікативного мислення, що формує ситуацію дисциплінарної комплементарності. На метанауковому рівні, комплексно досліджуючи складні об'єкти, здійснюючи перенесення когнітивних моделей з однієї дисциплінарної галузі в іншу, виробляючи загальну мову науки й конструюючи метапарадигмальні універсалії, воно стає трансдисциплінарним мисленням.

У такий спосіб американський математик Джон фон Нейман досліджував питання про відмінність між штучними машинами, які зношуються, і живими машинами, які здатні самовідтворюватися. Едгар Морен всебічно розвиває ідеї фон Неймана й показує, що живі істоти-машини здатні самопідтримуватися й розвиватися не всупереч, а завдяки хаосу.

Британський нейрофізіолог і кібернетик Вільям Росс Ешбі, вивчаючи питання про те, який ступінь розмаїтості елементів необхідний для підтримки цілісності системи, у чому їхня єдність, якими є динамічні характеристики поведінки системи, підвів нас до повного усвідомлення того виклику складності, що кидає нам хаотичний і невизначений світ.

Французький біофізик Анрі Атлан, вивчаючи принципи складної організації живих систем, висунув гіпотезу про організуючу випадковість і запропонував розглядати діалог «порядок-безладдя-організація» у ході еволюції Всесвіту, починаючи з його народження.

Американський математик, кібернетик і творець оригінальної конструктивістської теорії пізнання Гайнц фон Ферстер, розробляючи поняття «самоорганізація», увів принцип «порядок через шум», тобто деяке безладдя, хаотичні процеси можуть за певних умов продукувати організацію.

Бельгійський фізикохімік Ілля Пригожин, досліджуючи утворення «дисипативних структур» в умовах, далеких від термодинамічної рівноваги, трохи по-іншому сформулював ту ж ідею — виникнення організації з безладдя, або порядку з хаосу. Стало зрозуміло, що тільки те, що позбавлено симетрії, що неупорядковано, що перебуває в стані, далекому від рівноваги, має здатність до саморозвитку й самоорганізації як вищого прояву складності.

Треба сказати, що саме в 60–70-ті роки відбувається прорив у розумінні процесів самоорганізації в найрізноманітніших явищах природи: теорія генерації лазера (Г. Басів, А. Прохоров, Г. Гакен), коливальні хімічні реакції Б. Белоусова — А. Жаботинського (основа біоритмів живого), теорія дисипативних структур І. Пригожина, теорія турбулентності (А. Колмогоров,

Ю. Климонтович), відкриття динамічного хаосу в завданнях прогнозу погоди (Е. Лоренц), відкриття дивних атракторів (Рюель, Такенс), теорія катастроф (стрибокподібних змін станів систем) Р. Тома і В. Арнольда та її довершення в психології й соціології, теорія автопоезису У. Матурані і Ф. Варелі. Узагальнивши це коло методів і підходів у вивченні складних систем, Г. Гакен у 1970 році назвав його синергетикою, або теорією колективного, кооперативного, комплексного поведження систем.

У 80–90-ті роки минулого століття відбувається подальше вивчення проблеми складності. Завдяки новому поколінню ЕОМ, розробляється фрактальна геометрія (Б. Мандельброт), тобто геометрія самоподібних об'єктів (хмари, крони дерев, берегова лінія), що описує структури динамічного хаосу й дозволяє ефективно стискати інформацію при розпізнаванні й зберіганні образів. Виявляються універсальні сценарії переходу до хаосу (А. Шарковський, М. Фейгенбаум, Ів Помо). У цей же час відкрито феномени самоорганізованої критичності в поведженні складних систем (Бак) і моделюючи тимчасові розподіли Парето біржових криз, землетрусів, аварій складних технічних комплексів тощо. Моделюється поведінка клітинних автоматів і нейрокомп'ютерів, що описують активні середовища й соціальні явища, розпізнавання образів і процеси навчання, проблеми штучного інтелекту, генерації цінної інформації й управління хаосом (Гопфілд, Гроссберг, Чернавський) [4, с. 376].

Глибинні світоглядні переорієнтації в способах опису й аргументації наукового знання, пов'язані з розвитком учення про біологічну еволюцію й ноосферу, нерівновагової термодинаміки й синергетики, сприяли відродженню *принципу глобального або універсального еволюціонізму*, за допомогою якого описуються закономірності еволюційного процесу в неживій природі, живій речовині й суспільстві. Мова глобального еволюціонізму дозволяє вже сьогодні окреслити загалом деяку цілісну й несуперечливу картину світу, відповідно до якої людина включена в еволюцію світового процесу. При цьому участь людини, її інструментарію, засобів пізнання й теоретичних абстракцій роблять картину світу історично й культурно зумовленою.

Світ за таких обставин постає як єдина цілісна система, у якій людина і Всесвіт перебувають у взаємозв'язку й взаємозумовленості. Приміром, синтез даних фізики елементарних часток, молекулярної біології й космології привели до появи «антропної аргументації», що знайшло своє вираження у сформульованому В. Картером «антропному космологічному принципі».

Ядром, яке генерує в собі міждисциплінарний і трансдисциплінарний потенціали розвитку

постнекласичної науки, що переборює розрив між «науками про природу» й «науками про людину», є синергетика. Як відзначають В. Аршинов і В. Буданов, відомі автори в галузі філософії й методології науки, «сьогодні синергетика швидко інтегрується в галузь гуманітарних наук, виникли напрямки соціосинергетики й еволюційної економіки, її застосовують психологи й педагоги, розвиваються доповнення в лінгвістиці, історії й мистецтвознавстві, реалізується проект створення синергетичної антропології» [4, с. 376].

У синергетичній картині світу відбувається нова зустріч фізичних, соціальних і психічних аспектів буття, як індивідуума, так і соціуму, проблеми «двох культур», освіти, міжкультурної й міждисциплінарної комунікації. Сучасне розуміння таких «синергетичних» систем з необхідністю припускає їхній розгляд як «людинувимірних» (В. Стюпін). У цьому полягає одна зі специфічних характеристик синергетичного підходу.

Таким чином, розбіжності між природними, соціальними й гуманітарними науками поступово нівелюються, факторами їхнього об'єднання є сама людина й людське суспільство. Результат такого процесу синтезу в науці — нова єдина картина світу, що перестає вже бути власне картиною для трансцендентального суб'єкта, як це було раніше. Це скоріше рухлива голограма світу, що розкривається залежно від точки знаходження й траєкторії руху в ній суб'єкта пізнання.

Побудова нової загальнонаукової картини світу можлива лише в контексті становлення «парадигми складності світу й людини, природи й укоріненого в ній, причетного до неї, а тому й розмірного їй людського буття, що конструює у своєму колективному становленні другу, “штучну” природу техніки й соціальних інститутів. Згідно з Еріхом Янчем, виникає цілісний динамічний образ Всесвіту, що самоорганізується, із включеною до нього людиною, причетною до того, що в ній відбувається» [4, с. 387].

Г. Ніколіс і І. Пригожин у своїй книзі «Пізнання складного», намагаючись проникнути в природу складності як такої, досліджують поведінку складних систем незалежно від того, чи йде мова про молекули, біологічні, психічні або соціальні системи [5].

Щоб правильно виразити взаємовідношення простого й складного у всіх їхніх нескінченних проявах, М. Гелл-Манн запропонував увести новий термін “plectics”, що має грецьке походження й означає «мистецтво переплетення», «складання», «ускладнення». Прийняття цього терміну науковим співтовариством означає його адекватність досліджуванім процесам і свідчить про те, що в сучасній теорії складного від-

бувається перехід “from complexity to perplexity” («від складності до ускладнення»). Відповідно саме мислення про складне стає таким, що «ускладнюється». Цей факт став предметом рефлексій у філософії та методології науки. Різні аспекти цієї проблеми розглядаються в роботах Г. Гакена, К. Майнцера, Е. Ласло, Е. Морена та ін.

Так, обґрунтуванню необхідності реформи мислення присвячена книга президента Асоціації складного мислення Е. Морена «Метод» [3]. У ній він підсумував те, до чого дійшов у ході своїх міркувань протягом усього життя. З безлічі аспектів складності в мисленні він виокремлює два, що є фундаментальними. Перший фундаментальний аспект складності — це *холізм*, поєднання частин або елементів з утворенням єдиного цілого, що набуває нових властивостей. Другий аспект складності полягає в тому, що всяке складне пізнання, мислення, явище або структуроутворення в природі або суспільстві містить у собі глибокі протиріччя, що не редукуються, які не стільки руйнують складне, скільки будують, створюють його. Складне утворення тому й зберігається, що воно постійно зазнає руйнування, готує себе до криз, балансує на краю хаосу. Принципи складного мислення, що формулює Морен, доповнюють один одного, перетинаються, є взаємозалежними. Спираючись на них, а також на положення, висловлені іншими авторами, ми можемо виділити кілька принципів, найбільш значущих для парадигми складного мислення.

Системний принцип прив'язує пізнання частин до пізнання цілого. Це означає необхідність човникового руху від частин до цілого й від цілого до частин. Ідея системи означає, що ціле більше суми частин. Організація цілого приводить до виникнення в ньому нових якостей або властивостей відносно частин, розглянутих відособлено. Нові якості — це емерджентності, які не можуть бути редуковані до частин. У той же час ціле менше суми частин, тому що організація цілого гальмує, обмежує прояв власних властивостей окремих частин.

Голографічний принцип означає, що у будь-якому складному явищі не тільки частина входить у ціле, але й ціле вбудоване в кожну окрему частину. Приклад: клітина й живий організм, індивід і суспільство.

Принцип зворотного зв'язку, що пориває, насамперед, із принципом лінійної причинності. Причина й наслідок замикаються в рекурсивну петлю: причина впливає на наслідок, а наслідок — на причину. Приміром, живий організм у його гомеостазі являє собою сукупність процесів регуляції, заснованих на множинних зворотних зв'язках. При цьому негативний зворотний зв'язок гасить можливі випадкові відхилення й тим самим стабілізує систему; позитивний зво-

ротний зв'язок, навпаки, є механізмом посилення відхилень, що ведуть до дестабілізації й руйнування.

Принцип рекурсивної петлі означає те, що продукти самі є виробниками й причинами того, що їх виробляє. Наприклад, індивіди продукують суспільство в процесі їхніх взаємодій, а суспільство як ціле, що має емерджентні якості, продукує індивідів як своїх членів.

Принцип автоекоорганізації (автономії/залежності) означає те, які складні системи, що самоорганізуються й саморозвиваються (наприклад, людина й суспільство), щоб підтримати свою автономію, черпають енергію й інформацію з навколишнього середовища. Таким чином, їхня автономія невіддільна від їхньої залежності.

Принцип невизначеності означає незавершеність будь-якого пізнавального процесу й практичної діяльності, тому що невизначеність іманентно вписана в саме уявлення про складність світу. Будь-яка розпочата дія визначається нелінійними умовами навколишнього природного або соціального середовища і тому може відхилитися від початково заданого їй напрямку. Як бачимо, цей принцип тісно пов'язаний з наступним — принципом нелінійності.

К. Майнцер, президент Німецького товариства з вивчення складних систем і нелінійної динаміки, стверджує, що опис складного неможливого без уявлення про нелінійність і сучасні нелінійні моделі. В умовах сучасного світу лінійне мислення, що й дотепер домінує в деяких галузях науки, стає принципово недостатнім і навіть небезпечним. «Наш підхід припускає, що фізична, соціальна й ментальна реальність є нелінійною й складною. Цей істотний результат синергетичної епістемології спричиняє серйозні наслідки для нашої поведінки. Варто ще раз підкреслити, що лінійне мислення може бути небезпечним у нелінійній складній реальності... Лінійне мислення може зазнавати невдачі у встановленні правильних діагнозів... Ми повинні пам'ятати, що в політиці й історії монокаузальність може призвести до догматизму, відсутності толерантності й фанатизму... Підхід до вивчення складних систем породжує нові наслідки в епістемології й етиці. Він дає шанс запобігти хаосу в складному нелінійному світі й використати креативні можливості синергетичних ефектів» [6, с. 13].

Діалогічний принцип полягає у встановленні додаткового, конкурентного, антагоністичного зв'язку між двома протилежностями. Він допомагає вийти за межі нерозв'язних протиріч у більш широкий контекст можливості їх розв'язання. У контексті подолання дисциплінарних, парадигмальних, культурних й інших кордонів і меж релевантним є принцип трансгресії. У просторі «між-» і «транс-» змінюється модаль-

ність складного мислення — воно стає можливим, або посибілістським.

Невизначеність і принципова незавершеність складних процесів у світі допомагає нам проявити важливість принципу номадизму в мисленні. Сучасність демонструє чітко виражену «потребу в номадизмі» (Дельоз і Гваттарі) як іманентної рухливості в нелінійному просторі самоорганізації, самоконфігуруванні природної, соціальної або якоїсь іншої складної цілісності.

Якщо принципи нового мислення як стратегічні покласти в основу освітнього процесу, то можна створити систему превентивної освіти для людини, що приречена жити в епоху криз, але завдяки освіті здатна бути успішною, а для суспільства створити систему гарантій не просто виживання, але й успішного розвитку.

Слід зазначити, що перераховані принципи не вичерпують усіх аспектів його складності. Вони не є твердими алгоритмами або програмами пізнання. Як роз'ясняє Морен, «принципи складного мислення не можуть вам продиктувати програму пізнання, вони можуть до певного ступеня продиктувати стратегію. Я говорю:

“Допоможи собі сам, і складне мислення тобі допоможе!”» [3, с. 19]. Потрібно, насамперед, інтеріоризувати принципи пізнання складного, тобто ввести їх у свій внутрішній світ, й бути здатним їх застосовувати, тому що складне мислення не універсальний набір правил, а індивідуалізоване мистецтво прокладання шляху.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Кастельс М.* Информационная эпоха: экономика, общество и культура / М. Кастельс; пер. с англ. / под науч. ред. О. И. Шкаратана. – М.: ГУ ВШЭ, 2000. – 608 с.
2. *Степин В. С.* Теоретическое знание / В. С. Степин. – М.: Прогресс-Традиция, 2000. – 744 с.
3. *Морен Э.* Метод. Природа Природы / Э. Морен. – М.: Прогресс-Традиция, 2005. – 464 с.
4. *Аршинов В. И.* Роль синергетики в формировании новой картины мира / В. И. Аршинов, В. Г. Буданов // Вызов познанию: Стратегии развития науки в современном мире / [отв. ред. Н. К. Удумян]. – М.: Наука, 2004. – 475 с.
5. *Николис Г.* Познание сложного: Введение / Г. Николис, И. Пригожин; пер. с англ. – М.: Едиториал УРСС, 2003. – 344 с.
6. *Mainzer K.* Thinking in Complexity: The Complex Dynamics of Matter, Mind and Mankind / K. Mainzer. – Berlin: Springer-Verlag, 1994.

УДК 161.15:001.101

Н. В. Кочубей, д-р філос. наук, проф.

СКЛАДНІСТЬ ЯК КОНЦЕПТ ПОСТНЕКЛАСИЧНОГО ЗНАННЯ

*Інститут розвитку дитини Національного педагогічного університету
ім. М. П. Драгоманова, Київ, Україна*

УДК 161.15:001.101

Н. В. Кочубей

СЛОЖНОСТЬ КАК КОНЦЕПТ ПОСТНЕКЛАССИЧЕСКОГО ЗНАНИЯ

*Інститут розвитку дитини Національного педагогічного університету
ім. М. П. Драгоманова, Київ, Україна*

В статье рассматривается становление понимания сложности. Анализируется эволюция понимания сложности в разных научных школах. Отмечается, что сложность фиксирует момент когерентности изменений познаваемого мира, внутреннего мира познающего субъекта, методов познания, способов, методик.

Ключевые слова: сложность, сложностность, сложное мышление, постнеклассическое знание.

UDC 161.15:001.101

N. V. Kochubey

COMPLEXITY AS A CONCEPT OF POSTNONCLASSICAL KNOWLEDGE

*The Institute of Development of Child of the National Pedagogical University
named after M. P. Dragomanov, Kyiv, Ukraine*

The article deals with becoming of complexity understanding. An evolution of understanding of complexity in different philosophical schools is analyzed. It is underlined that complexity fixes a moment of coherency of changes of a world that is an object of cognition, inner world of a cogniting subject, methods and methodics of cognition.

Key words: complexity, complicationaty, complex thought, postnonclassical knowledge.

Вивчення складних систем — це фундаментальна теоретична проблема, суть якої зводиться до питання про те, що взагалі ми можемо або не можемо знати про складні системи і чому відбувається ускладнення одних і деградація деяких інших систем.

У буденній мові протиставляється простота і складність. Інтуїтивно простими явищами ми можемо назвати, наприклад, рух маятника або ковзання твердого тіла похилою поверхнею. Складні явища уміщують у собі інші, більш прості, тобто мають свою структуру, організа-

цію високого рівня. Такими можуть бути, наприклад, природні, соціальні, культурні явища, економічні, лінгвістичні, біологічні системи тощо. У всьому складному разом з організацією присутня також якась мінливість, невизначеність.

Проаналізуємо, що означає «складність» у сучасному постнекласичному дискурсі, основним концептуальним ядром якого є синергетична парадигма, та який вплив цього концепту на сучасний науковий дискурс.

Концепт «складність» є багатозначним і змінює свій сенс і значення зі зміною типів раціональності. У сучасному науковому та філософському дискурсі складність розглядається з різних точок зору — це властивість об'єктів, що вивчаються (М. С. Каган); характеристика сучасної науки (Л. П. Кіященко); процес (І. С. Добролюбова); якість мислення, яка переростає в складність як невід'ємну рису сучасних конвергентних NBIC (нано-біо-інфо-когно) технологій і практик (В. І. Аршинов). При цьому складність і простота є об'єктивними. Як зазначає Г. І. Рузавін, «ми живемо в складному плюралістичному світі, де одні процеси і системи не виключають, а припускають одна одну. З цієї точки зору, категорії простого і складного не можна протиставляти одну іншій, оскільки в них відбиваються різні рівні осягнення світу людиною» [14, с. 114]. У науці дуже часто трапляється, що простота і складність міняються місцями. «Вивчаючи історію науки, ми помічаємо два явища, які здаються нам взаємно протилежними: то за удаваною складністю ховається простота, то, навпаки, видима простота насправді приховує в собі надзвичайну складність» [12, с. 7].

Які ж об'єкти можна назвати складними, що означає складність в онтологічному заломленні? Досить відомим до вивчення складного є підхід М. С. Кагана, який запропонував класифікацію складних систем. На його думку, існує суттєва відмінність між складністю різних об'єктів, наприклад, складність молекули, клітини, організму або суспільства, які дуже сильно відрізняються один від одного. Зокрема, автор доходить висновку, що сьогодні зміст поняття «складність» поки що залишається невизначеним, але при цьому можна вказати на певні онтологічні розбіжності у таких класах систем: *прості*, або механічні системи, які є характерними для неживої природи та техніки; *складні*, або органічні системи, які притаманні живій природі — від окремого організму до біоценозу; *надскладні*, або антропо-соціо-культурні системи, тобто гетерогенні, різномірні на відміну від гомогенних біологічних чи технічних систем; *супернадскладні* системи — це буття особистості, яке відображається у художніх образах, її інобутті. Рівень складності таких систем

породжується унікальністю кожної особистості, тобто безкінечністю модифікацій, які сприяють виникненню низки якостей і закономірностей розвитку, яких немає навіть у надскладних системах. Для осягнення цієї реальності потрібне розуміння, а не пояснення, співчуття, а не бездушний аналіз. «Саме тут і виникають методологічні проблеми, невідомі ні природознавству, ні самим соціально-гуманітарно-культурологічним наукам, коли вони вивчають загальні закономірності діяльності людини, суспільного життя, розвитку культури» [4, с. 362–363].

Взагалі, навіть постановка питання про складне свідчить як про певні парадигмальні зрушення, так і про трансформації мислення. На думку Л. С. Горбунової, «Той факт, що ми в змозі фіксувати складність нашого світу, що все більше ускладнюється, і рефлексувати над цією складністю, свідчить про те, що ми знаходимося на шляху до адекватного адаптивного мислення, бо володіємо здатністю вчитися на досвіді. Досвід життя і дій у сучасних глобалізованих суспільствах вимагає узагальнення і формування складного глобального мислення в рамках нової парадигми» [3, с. 45]. Саме необхідність в адекватному мисленні у постійно змінюваному й ускладнюваному світі потребує докладного дослідження становлення складності як концепту сучасного наукового дискурсу.

Розуміння складного відбувалося поступово. У фізиці Ньютона основним завданням було дослідження фундаментальних властивостей матерії, у якій час був відсутній. Навіть такі епохальні теорії, як квантова механіка і теорія ймовірності, ці уявлення про час не змінили, дослідницька програма Ньютона продовжувала працювати. Класична механіка Ньютона надавала можливість знаходити траєкторії руху тіл, виходячи з початкових умов, а також основних принципів, що мають характер законів. Це справляло враження якоїсь завершеності, строгості, своєрідної наукової краси. Проте не можна було не побачити суперечності між законами класичної фізики, що описують поведінку простих динамічних систем, і необхідністю пояснити такі явища, як, наприклад, необоротність хімічних реакцій, зростання і розвиток біологічних організмів і багато що інше. Навіть у механічних системах, що складаються з кількох тіл, у тому випадку, коли процеси нестійкі, присутня невизначеність. Щоб спрогнозувати кожну окрему траєкторію, необхідно знати початкові умови з нескінченною точністю. Тобто методами класичної механіки неможливо описати навіть нестійкі динамічні системи, не кажучи про більш складні випадки біологічних або соціальних систем.

Практично кожний історик науки або філософ не може не погодитися з цією думкою. Таким простим, і в той самий час складним яви-

щем виявився рух планет. Ньютон достатньо легко впорався з дослідженням руху двох небесних тіл, але завдання трьох тіл виявилось йому не під силу. Для пояснення руху Місяця навколо Землі та їх обох навколо Сонця Ньютон уводить деяке божественне коректування. Не вдалася йому також і побудова цілісної теорії Всесвіту.

Цю безнадійну справу продовжив П. Лаплас, праці якого сприяли становленню механістичної картини світу. Свої міркування П. Лаплас виклав в основному у двох роботах — «Філософське есе з імовірності» й «Аналітична теорія ймовірності». (За іронією долі саме ймовірнісні уявлення виявилися першою опозицією лінійним законам). З точки зору Лапласа, усе у Всесвіті передбачено і визначається кількісними математичними законами. Людина не може все знати, але може знати якийсь «демон». Якщо демон може в один і той самий момент знати про всі явища Всесвіту, то він може все знати і про її минуле і точно передбачити події в майбутньому. «Інтелект, який у дану мить знав би всі сили, що діють у Природі, і стан усіх речей, із яких складається світ, ... однією формулою обійняв би рух як найбільших тіл Всесвіту, так і найкрихітніших атомів: для нього не було б нічого невизначеного, а майбутнє, так само як і минуле, постало б перед його очима» [цит. за: 15, с. 32]. Отже, у класичній парадигмі панувало уявлення, що складні явища можливо повністю пізнати, якщо є про них повна інформація. Поступово ці уявлення фальсифікувалися і стало зрозумілим, що у випадку зі складними утвореннями необхідно навчитися діяти і приймати рішення саме в умовах невизначеності, при обмеженості інформації та принциповій її неповноті.

Однією з перших наук, яка звернулася до дослідження складності, була класична термодинаміка, яка вивчала системи, що складаються з великої кількості елементів. Завдяки взаємодії між молекулами, відбувалися передача і перетворення тепла, що, власне, і вивчалось в класичній термодинаміці. Даний розділ науки відчував на собі великий вплив класичної парадигми, тому природно, що початковою фундаментальною ідеалізацією було поняття закритої ізольованої системи. Проте відома вже на той час теорія Дарвіна висувала інші приклади — про ускладнення й еволюцію в природі. Подібні приклади були накопичені і в інших, зокрема гуманітарних, розділах знання, що не відповідали висновкам класичної термодинаміки про наростання безладу, про теплову смерть Всесвіту. Тут виникало питання: як це можливо, що у неживій природі відбувається наростання дезорганізації та безладу, тимчасом як у живій природі й суспільстві, навпаки, відбувається ускладнення і впорядкування? «Так звана “стріла часу”

зв'язувалася у рівноважній термодинаміці зі зростанням ентропії системи, з посиленням у ній безладу і дезорганізації, тимчасом як у біології та соціології вона розглядалася, навпаки, з погляду вдосконалення системи, збільшення в ній порядку і організації» [14, с. 107]. Суть цієї проблеми фокусувалася в початковій фундаментальній ідеалізації класичної термодинаміки — у понятті замкнутої та ізольованої системи. Це достатньо грубе спрощення, оскільки природні системи тією або іншою мірою взаємодіють із навколишнім середовищем.

Некласична термодинаміка переходить до вивчення відкритих систем, які обмінюються із середовищем речовиною, енергією, інформацією. Такі системи є необоротними, тобто в них відсутня часова симетрія, яка була характерна для простих динамічних систем, вони також через свою відкритість не можуть бути рівноважними. З погляду класичної термодинаміки, такі явища, як в'язкість, перемішування двох речовин, розпад нестабільних частинок, сприймалися як недолік знань або неповнота спостережень. Саме тому необхідно було «пов'язати “статичний” динамічний опис із тим, що існує, є, тоді термодинамічний опис відповідав би тому, що виникає, стає» [13, с. 34]. Системи, що стають, або самоорганізуються, значно відрізняються від простих систем класичної науки. Вони характеризуються, перш за все, необоротними процесами, що є їх фундаментальною властивістю. Істотними моментами складного також є «виникнення біфуркаційних переходів далеко від рівноваги і за наявності відповідних нелінійностей; порушення симетрії вище за точку біфуркації, а також утворення і підтримка кореляцій макроскопічного масштабу» [12, с. 96].

Пізнання складного здебільшого відбувалося у природничих науках. Автори фундаментальної монографії «Пізнання складного» Грегаруар Ніколіс і Ілля Пригожин зазначають, що в дослідженні даної проблеми особливу роль відіграють дві наукові дисципліни, які докорінно змінили погляди й уявлення про складність. Перша з них — це фізика нерівноважних станів, одним із найважливіших висновків якої є відкриття нових фундаментальних властивостей речовини в умовах сильного відхилення від рівноваги. Друга дисципліна — теорія динамічних систем, що вивчає нестійкі стани, у яких малі зміни можуть з часом посилюватися [12, с. 7]. Складність реальних фізичних систем знаходиться немовби між двома крайнощами: з одного боку, повна відсутність мінливості як граничний випадок когерентності; з другого — сильна мінливість, що уявляється випадковим шумом, і повна відсутність кореляцій.

Слід зауважити, що підходи до розуміння складного певним чином розрізняються в концепціях І. Пригожина і Г. Хакена, що загалом

не є дивним, оскільки постнекласичний період розвитку науки характеризується у тому числі й можливістю багатьох підходів і описів, які доповнюють один одного. Причому ці підходи є можливими не тільки з погляду будь-яких різних наук, а навіть у межах однієї науки, наприклад фізики: можливі кілька описів, що суттєво відрізняються один від одного.

Тут має сенс нагадати про принцип доповняльності Н. Бора, сформульований ним для квантових явищ, проте і сам автор передбачав для цього принципу більш широку сферу застосування. По суті, Н. Бор теж розглядав складні явища, але називав їх інакше. Тепер ми можемо сказати, що пізнання складного припускає додатковість різних підходів, концепцій, моделей, точок зору і т. п. Саме пізнання складного відбувається не лінійно, а, скоріше за все, віялоподібно, одночасно в кількох напрямках, об'ємно, комунікативно, поліфонічно.

У школі І. Пригожина пізнання складного відбувається виходячи з моделей і математичного апарату термодинаміки, перш за все, нерівноважної термодинаміки, через зміну і додатковість рівнів опису. Кожен новий рівень опису обумовлений відповідною динамікою. «Для певного класу стохастичних динамічних систем природно ввести ще вищий рівень абстракції і говорити про символи та інформацію. Саме цю можливість, більш ніж іншу особливість із всіх... слід розглядати як невід'ємну ознаку складного, свого роду “відбитки пальців”» [12, с. 223]. Інформація в концепції І. Пригожина немовби вінчає розгляд проблеми, тимчасом як Г. Хакен з неї починає, розглядає інформацію як те, що породжується в процесі самоорганізації.

У своїй монографії «Інформація і самоорганізація» Г. Хакен описує поняття і методи, що дозволяють розглядати складні системи. Для цього автор уводить три рівні опису — мікроскопічний, мезоскопічний і макроскопічний. Наприклад, для біологічної системи на макроскопічному рівні досліджуватиметься її поведінка, на мезоскопічному рівні вивчатиметься функціонування її органів і на мікроскопічному — ДНК. Це надто великий обсяг інформації, тому важливо зрозуміти, як співвідносяться ці рівні опису і як із макроскопічного опису можна дістати інші. Саме макроскопічному опису приділяється особлива увага, оскільки він дозволяє досягати колосального стискування інформації, розглядати не індивідуальні мікроскопічні дані, а глобальні властивості складних систем [16, с. 24].

Початковим моментом у макроскопічному підході є поняття інформації. Для Хакена становить інтерес не кількість інформації, а її значущість. У цьому плані важливо знати, що система робить з інформацією — знищує, зберігає або породжує її. Тобто даний підхід у сво-

ій основі є семантичним, який органічно сполучений із синергетичним. Саме завдяки самоорганізації відбувається становлення нових структур, яке можна розглядати як виникнення сенсу, а точніше, самопородження смислу.

У замкнених рівноважних системах інформація не може ні породжуватися, ні зберігатися. У відкритих системах, як відомо, за певних умов можуть виникати специфічні просторові або часові структури. Наприклад, у лазері за певних умов замість окремих хаотичних світлових хвиль виникає когерентне світлове випромінювання. Світлова хвиля, що виникає, є своєрідним параметром порядку, який немовби підпорядковує собі атоми, примушує їх когерентно, тобто взаємно підсилюючи один одного, випускати випромінювання. Параметр порядку начебто «інформує» атоми про те, як слід «поводитися». Відбувається вимушене випускання випромінювання атомами.

Подібні процеси перебігають і у живих організмів, проте тут виокремлюється також ієрархія інформаційних рівнів, коли стан окремих частин організму або системи визначається за допомогою принципу підпорядкування. Під час переходу до нового стану спостерігається стискування інформації. «Інформація виявляється на макроскопічному рівні і багато в чому збільшує надійність і/або ефективність системи або служить іншим цілям» [16, с. 48].

Складна колективна поведінка, яка виявляється на рівні як фізичних, так і біологічних систем, з одного боку, збільшує їх ефективність, а з другого — показує їх взаємовідносини з середовищем. Не менш важливу роль інформація відіграє у системах ще більш високого рівня складності — у соціальних системах, які засновані на зберіганні, передачі та переробці інформації. Такі соціальні явища, як громадянське суспільство, громадська думка, соціальний клімат, режими влади, відповідають певним колективним станам, виникають завдяки соціальній самоорганізації, взаємній детермінації, взаємозв'язкам між елементами соціальної структури. Тип інформації, який пов'язаний з колективними змінними або параметрами порядку і відображає колективні властивості системи, запропоновано називати синергетичною інформацією. Таким чином, складність систем, по суті, виявляється в їх можливості до самоорганізації, за якої виникають когерентність і макроскопічний порядок. Проте означеними обставинами сутність складності не вичерпується.

Суттєвим світоглядним моментом у пізнанні складного, на наш погляд, можуть бути уявлення про взаємодію та співвідношення частини і цілого у складному об'єкті. Як зазначають С. П. Курдюмов і О. М. Князева, «частина може бути складнішою за ціле (за своєю поведінкою, за спектром можливих форм), якщо вона

має більш високий показник нелінійності порівняно з цілим. Відповідно до нашого синергетичного бачення, це має місце, вочевидь, у випадку людини в суспільстві. Людина є складнішою за соціальну групу або суспільство через те, що її нелінійність вища. Сильна нелінійність означає, що відповідному структурному утворенню на своєму рівні організації притаманний більш складний спектр просторово-часових форм-структур і можливих режимів розвитку» [7, с. 387]. Стає зрозумілим, що пізнання та діяльність людини є невід'ємними від світу, у якому вони відбуваються.

Саме з таких позицій до пізнання складності підходили Е. Морен і науковці Інституту дослідження складних адаптивних систем у Санта-Фе. Тут виникла і набула розвитку метатеорія складних адаптивних систем. Складна адаптивна система (CAS) — це система, яка збирає інформацію про себе, про власну поведінку і, виходячи з цієї інформації, може змінювати свою поведінку. Взаємодія такої системи з навколишнім середовищем уявляється як зворотний зв'язок, який збільшує здатність системи до виживання. Одним із пріоритетних напрямів досліджень інституту є проблема появи, збереження та розпаду соціальних інститутів, а також їх коеволюція.

У даній концепції складність системи розуміється як труднощі, з якими стикається спостерігач при діставанні інформації з системи [17, с. 11–32]. Іншими словами, складність залежить не тільки від пізнаваної системи, але і від спостерігача, включає момент суб'єктивності, залежно від того, які питання ставить системі спостерігач. Основною теоретичною проблемою є опис появи нових властивостей складних об'єктів під час переходу на вищі рівні організації.

Пізнання складних систем є особливою проблемою. Тут, на думку дослідників із Санта-Фе, можна виділити кілька підходів.

Перший підхід спирається на принцип редукції, згідно з яким процес пізнання відбувається завдяки узагальненню отриманих даних про те або інше явище. Насправді, узагальнення є ефективним способом опису явищ, відбувається згортання, стискання інформації, оскільки єдиним законом або закономірністю описуються, узагальнюються результати багатьох експериментальних досліджень. Це правильно для простих явищ, але для складних, як ми знаємо, замало знати поведінку елементів на мікрорівні, щоб зрозуміти кооперативну поведінку елементів, явища біфуркації, самоорганізації. Недостатньо пізнати елементи, щоб скласти з них ціле.

Другий — системний підхід, згідно з яким, складові частини системи не можна зрозуміти в термінах законів, що управляють окремими

частинами системи, також є недостатнім. Це відбувається тому, що в складних системах частина інформаційного потоку може відіграти більш важливу роль, ніж, скажімо, флуктуації у фазових переходах. У зв'язку з цим і висувається проблема сумісності, необхідності підключення також і розвиненої нелінійної інтуїції дослідника [17, с. 24].

Свій підхід до розуміння складного пропонує також відомий французький учений Едгар Морен. Він є засновником Центру трансдисциплінарних досліджень (соціологія, антропологія, історія) при Національному центрі наукових досліджень у Парижі, а також президентом Асоціації складного мислення. Ця асоціація створена у Франції і здійснює свою діяльність переважно через міжнародну мережу викладачів і учених, у тому числі і ЮНЕСКО. Як вважає Е. Морен, «складність виявляється тоді, коли різні елементи, складові цілого, стають невіддільними один від одного (як, наприклад, економічне, політичне, соціологічне, психологічне, емоційне, міфологічне) і коли існує взаємозалежна, інтерактивна і взаємна ретроактивна тканина між об'єктом пізнання і його контекстом, частинами і цілим, цілим і частинами, частинами між собою. Тому складністю є зв'язок між єдністю і множинністю. Досягнення нашої планетарної ери все частіше і все більш невідворотно кидають нам виклик складності» [11, с. 38].

Це, перш за все, означає, що складний світ потребує іншого його розуміння. На цих засадах Е. Морен пропонує так розуміти складне: «Складність виникає у самій серцевині Єдиного одночасно як відносність, співвіднесеність, різноманітність, несхожість, двоїстість, двозначність, невизначеність, антагонізм, і в поєднанні цих понять, які є по відношенню одне до одного додатковими, конкуруючими та антагоністичними. Система — складне утворення, яке є дещо більшим, меншим, іншим порівняно з нею самою. Вона є одночасно і відкритою, і закритою. Не існує організації без антиорганізації. Не існує функції без дисфункції» [10, с. 183–184].

Е. Морен формулює також принципи складного мислення: голографічність пізнання, принцип генеруючої петлі, принцип автоорганізації, принцип діалогу і принцип повторного введення в процес пізнання того, хто пізнає [6, с. 16–18].

Теоретичні висновки Е. Морена близькі до концепції інактивованого пізнання У. Матурані і Ф. Варели, а також до концепції складних адаптивних систем, яка розробляється в Санта-Фе. Ріднить ці концепції, як нам уявляється, погляд на роль суб'єкта в процесі пізнання, на його принципову невидимість, невиключимість з цього процесу, а також самореферентність, нелінійність і когерентність еволюції об'єкта пізнання, суб'єкта, який пізнає, і засобів пізнан-

ня. Це дало підстави В. І. Аршинову зробити припущення про необхідність розробки нового трансдисциплінарного підходу до дослідження багаторівневої проблеми «свідомість-мозок-матерія», який буде найближчими роками активно затребуваним і стимульованим дослідженнями та розробками в галузі так званих конвергуючих технологій. Мається на увазі синергійна конвергенція нанотехнологій, біотехнології, інформаційних технологій, когнітивних і соціогуманітарних наук. Для нової нанонауки стане необхідним інтуїтивно-раціональне розуміння часу [2, с. 56].

У цьому ж напрямі працює Клаус Майнцер, президент Німецької спілки з вивчення складних систем і нелінійної динаміки, почесним головою якого є Г. Хакен. К. Майнцера також цікавлять різні аспекти застосувань сучасної теорії складних нелінійних систем, особливо в дослідженні самоорганізації та динаміки в економіці і суспільстві. Історію культури він розуміє як динаміку складних систем. Розвиток суспільств, їх зміни відображаються на географічних картах, порівняно з погодними фронтами, можуть бути описані математично і змодельовані на комп'ютері. У даному випадку мається на увазі колективна поведінка на макрорівні. Що ж стосується індивідуальної поведінки на мікрорівні, то тут виникають цілком зрозумілі труднощі, оскільки люди не молекули і не клітинки. Проте такі явища, як індивідуальні політичні переваги, що складаються в колективні тенденції, наприклад, у передвиборчі кампанії, певним чином впливають на індивідуальну поведінку під час виборів. Саме цей макрорівень, який описується статистичними функціями розподілу і динаміка яких може бути змодельована стохастичними рівняннями, становить інтерес для наук про суспільство.

Особливо важливими є висновки й обчислювальні можливості синергетичних моделей для управління соціальними процесами. «Управління майбутнім відбувається в умовах складності. Складність породжує нелінійну динаміку. Тому наслідки нелінійної динаміки вивчаються для управління складною поведінкою на підприємствах і в адміністративних системах» [9, с. 131].

К. Майнцер пов'язує воедино складність систем, їх складну поведінку й управління в умовах складності, що потребує, у тому числі, і певного рівня мислення людей, які діють і ухвалюють рішення. Крім того, К. Майнцер пропонує розрізнити онтологічну й обчислювальну складність і необоротність. Таке розрізнення впливає, перш за все, із складності та необоротності математичних моделей, які застосовувалися для імітації реальних об'єктів. Підкреслюючи складність досліджуваних об'єктів і відповідну складність досліджень, він зазначає: «Об-

числювальна необоротність відповідає необоротності в часі та неможливості відновити початкову конфігурацію... У багатьох випадках не існує кінцевої програми, яка б передбачала розвиток складних і випадкових структур... У цьому випадку питання про те, як буде поводити себе система в далекому майбутньому, є нерозв'язним, позаяк не може існувати кінцевого обчислення, яке може дати на нього відповідь» [8, с. 257–258].

На підставі розуміння обчислюваної складності автор доходить висновку про те, що навіть повне знання поведінки елементів системи на мікрорівні не гарантує точного передбачення її майбутнього розвитку. Отже, неможливо передбачити, як поводитиме себе система, можливо тільки «прожити» весь еволюційний шлях разом із нею або можливі сценарії розвитку. Тобто теорія складності суттєво впливає не тільки на теоретичні уявлення стосовно складних біологічних, екологічних, соціальних, політичних тощо утворень, але й на етичні погляди. «Ці етичні наслідки значною мірою залежать від нашого знання складності нелінійної динаміки в природі та суспільстві, але вони не виводяться з основних принципів теорії складних систем» [8, с. 425].

На певну кореляцію розуміння складності пізнаваного об'єкта з можливостями його адекватного пізнання певними відомими методами вказують багато дослідників. Таке поєднання різноманітних, різноспрямованих і якісно різних складних процесів і способів їх пізнання було назване складнісністю. Цей термін пропонують перекладачі М. Кастельса, на нього звертає увагу і В. І. Аршинов. Перекладачі М. Кастельса термін *complexity* інтерпретують як складнісний, а *serendipitous* — як складний. Складнісність виростає з теорії хаосу, запропонованої на семінарах в Інституті Санта-Фе. Учені «зосередили увагу на вивченні виникнення структур, що самоорганізуються, створюючи складнісність із простоти і вищий порядок з хаосу через кілька рівнів інтерактивності між базовими елементами походження процесу» [5, с. 79]. Складнісність постає як підхід, метод розуміння різноманітності, а не як об'єднана метатеорія. Цей підхід відкидає будь-які системні інтегруючі межі, сам являє собою плинний, змінюваний процес.

Незвичність появи нового терміну прокоментував В. І. Аршинов. Він зазначає, що слово *complexity* можна було перекласти як комплексність. Тоді виникає звичне «комплексне мислення» і не дуже зрозуміле словосполучення «теорія комплексності». Запропонований ним термін «складнісність» краще за все відповідає суті аналізованих проблем. В. І. Аршинов розглядає складність крізь призму соціокультурних трансформацій і відповідних їм трансформативних

соціокультурних практик. Сферою дії цих практик є «новий психосоціальний простір людського буття в його екзистенційному становленні» [1, с. 67]. При цьому істотною обставиною є розробка синергійного комплексу міждисциплінарних теорій, концепцій, методів, адекватних сучасним соціокультурним практикам.

Своєрідним каталізатором такої трансформації є конвергентні технології. Саме ці технології і практики потребують нового «мислення про складність», а це мислення, у свою чергу, вимагає критичної рефлексії, залучення всього арсеналу гуманітарного знання, тобто воно має бути і міждисциплінарним, і трансдисциплінарним.

Звідси витікає принцип рефлексії складності, який «націлений на практичну інтеграцію наукового мислення (не тільки природничо-наукового, але й соціогуманітарного) у контексті нової метасистемної парадигми, основою якої є процеси виникнення структур, що самоорганізуються, емерджентні, нелінійні динамічні системи; а також такі дослідницькі галузі, як конвергентні технології (включаючи нанотехнології), штучне життя, клітинні автомати; фрактали; генетичні алгоритми; взаємопереходи “порядок — хаос” тощо» [1, с. 71].

Отже, теорія складності в різних її іпостасях виходить, перш за все, з нерозривності і єдності природного і соціального, взаємодетермінації одного й іншого. Усвідомлення складності відбувається як голографічний процес, здійснюється одночасно в кількох напрямках у природознавстві та технічному знанні, гуманітаристиці та соціології. На наш погляд, даний термін є дуже важливим і методологічно насиченим, оскільки він показує еволюцію розвитку і пізнання складного — від складності як стану об'єкта до складності як когерентного поєднання стану об'єкта, адекватних йому методів і засобів пізнання, у єдності із самодією і самозмінами суб'єкта, який пізнає.

У природознавстві розуміння складного відбувалося у кілька етапів — від класичної термодинаміки закритих ізольованих систем до відкритих нерівноважних систем, що самоорганізуються, породжують інформацію. Останній, сучасний етап розвитку досліджень про складне пов'язаний зі становленням новітніх NBIC-конвергентних технологій.

Іншим природничо-науковим напрямом розуміння складного можна назвати роботи біологів У. Матурані і Ф. Варели, їх концепцію інактивованого пізнання, згідно з якою, процес пізнання неможливо відірвати від змін суб'єкта, який пізнає, і пізнаваного ним світу. Складність убудовується в рефлексію самого пізнавального процесу, у конвергентну когерентну рефлексивну взаємодію того, хто пізнає, і пізнаваного.

Отже, з одного боку, поступове розуміння складності відбувається в природничо-науковій сфері, особливо у фізиці і біології, а з другого — у гуманітарній сфері та соціології також можна виділити низку праць Е. Морена, К. Майнцера про складне та складносистемне мислення, Н. Лумана про соціальні об'єкти як автопоетичні соціальні системи, про пізнання як само-референтний процес.

У сучасному науковому дискурсі складність перестає бути тільки метафорою, вона стає поняттям, що переростає в концепт. Нині спостерігається переплетення, взаємне посилення всіх підходів, які об'єктивувалися в методологічному принципі рефлексії складності. Складність переростає межі дисциплінарності та міждисциплінарності, стає складністю, тобто трансдисциплінарним об'ємним голографічним рефлексивним полілогічним творчим процесом. Складність фіксує момент когерентності змін пізнаваного світу, внутрішнього світу суб'єкта, який пізнає, способів, методик, методів пізнання, виражає суть сучасних трансформативних практик, включених у плинну і постійно змінювану реальність. Сенс і значення даного концепту не є незмінним і стійким. Відбуваються трансформації, породження несподіваних сенсів, зміна способів пізнання, відкриття нових і нових граней складного світу. Тому проблема вивчення даних та інших, що, можливо, ще тільки стають, концептів потребує постійної пильної уваги з боку вчених і філософів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аршинов В. И. Постнеклассические практики в контексте проблемы конвергирующих технологий (NBIC-процесс) / В. И. Аршинов // Постнеклассические практики: определение предметных областей. – М. : МАКСПресс, 2008. – С. 66–75.
2. Аршинов В. И. Синергетика встречается со сложностью / В. И. Аршинов // Синергетическая парадигма. Синергетика инновационной сложности. – М. : Прогресс-Традиция, 2011. – С. 47–65.
3. Горбунова Л. С. Складне мислення як відповідь на виклик епохи / Л. С. Горбунова // Філософія освіти. – 2007. – № 1. – С. 40–55.
4. Каган М. С. О социосинергетическом подходе к построению современной онтологии / М. С. Каган // Синергетическая парадигма. Когнитивно-коммуникативные стратегии современного научного познания. – М. : Прогресс-Традиция, 2004. – С. 350–367.
5. Кастельс М. Информационная эпоха: экономика, общество, культура / М. Кастельс. – М. : ГУ ВШЭ, 2000. – 608 с.
6. Князева Е. Н. Эдгар Морен в поисках метода познания сложного / Е. Н. Князева // Морен Э. Метод. Природа природы. – М. : Прогресс-Традиция, 2005. – С. 3–26.
7. Курдюмов С. П. Загадка человека: человеческая особенность коэволюционных процессов / С. П. Курдюмов, Е. Н. Князева // Синергетическая парадигма. Когнитивно-коммуникативные стратегии современного научного познания. – М. : Прогресс-Традиция, 2004. – С. 379–399.

8. *Майнцер К.* Сложносистемное мышление: Материя, разум, человечество. Новый синтез / К. Майнцер. – М. : ЛИБРОКОМ, 2009. – 464 с.

9. *Майнцер К.* Сложность бросает нам вызов в XXI веке: динамика самоорганизации в век глобализации / К. Майнцер // Стратегии динамического развития России: единство самоорганизации и управления : материалы Первой междунар. науч.-практ. конф. – М. : Проспект, 2004. – Т. 3, ч. 1. – С. 119–150.

10. *Морен Э.* Метод. Природа природы / Э. Морен. – М. : Прогресс-Традиция, 2005. – 464 с.

11. *Морен Э.* Образование в будущем: семь неотложных задач / Э. Морен // Синергетическая парадигма. Синергетика образования. – М. : Прогресс-Традиция, 2007. – С. 24–96.

12. *Николис Г.* Познание сложного: Введение / Г. Николис, И. Пригожин. – М. : Мир, 1990. – 344 с.

13. *Пригожин И.* От существующего к возникающему. Время и сложность в физических науках / И. Пригожин. – М. : Наука, 1985. – 327 с.

14. *Рузавин Г. И.* Проблема простого и сложного в эволюции науки / Г. И. Рузавин // Вопросы философии. – 2008. – № 3. – С. 102–114.

15. *Рюэль Д.* Случайность и хаос / Д. Рюэль. – Ижевск : НМЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2001. – 192 с.

16. *Хакен Г.* Информация и самоорганизация. Макроскопический подход к сложным системам / Г. Хакен. – М. : КомКнига, 2005. – 248 с.

17. *From knowledge, knowability and the search for objective randomness to new vision of complexity* / P. Al-lerqini, M. Giuntoli, P. Grigolini, B. J. West // *Chaos, solitons a fractals.* – Denton (TX), 2004. – Vol. 20, N 1. – P. 11–32.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

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

Передплатний індекс 08210

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

УДК 159.91+159.964.2

Т. В. Дегтяренко, д-р мед. наук, проф.,
О. В. Вдовиченко, канд. психол. наук, доц.

ПЕРСПЕКТИВА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ИССЛЕДОВАНИЮ ФЕНОМЕНОЛОГИИ РИСКА

Государственное учреждение «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського», Одеса, Україна

УДК 159.91+159.964.2

Т. В. Дегтяренко, О. В. Вдовиченко

ПЕРСПЕКТИВА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОГО ПІДХОДУ ДО ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОМЕНОЛОГІЇ РИЗИКУ

Державний заклад «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського», Одеса, Україна

У роботі обґрунтована доцільність застосування психофізіологічного підходу до розробки феноменології ризику, оскільки його прояви мають розглядатися в контексті індивідуально-психологічних особливостей Особистості. Розглядаються нейрофізіологічні та психологічні детермінанти ризикованих форм поведінки.

Ключові слова: ризик, ризикована поведінка, психофізіологічний підхід.

UDC 159.91+159.964.2

T. V. Degtyarenko, O. V. Vdovichenko

PERSPECTIVE OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL APPROACH TO RISK PHENOMENOLOGY RESEARCH

The State Institution "Southern National Pedagogical University named after K. D. Ushinsky", Odessa, Ukraine

The expediency of the use of psycho-physiological approach to the phenomenology of risk, since its manifestations must be considered in the context of individual psychological characteristics of personality. We consider the neurophysiological and psychological determinants of risk behavior.

Key words: risk, risk behavior, psychophysiological method.

Проблема феноменологии риска как с теоретических, так и прикладных позиций является многоаспектной и многофункциональной, что обуславливает необходимость применения междисциплинарного подхода к дальнейшей разработке данной проблемы. Научоведческий анализ фиксирует и актуализирует такую область знаний, за которой закрепилось название «рискология». В рамках разработки этого научного направления успешно используются самые разнообразные исследовательские парадигмы: анализ риска и безопасности как таковых; математические, социальные, политические, нейрофизиологические, психологические и другие методологические подходы к изучению феноменологии риска, стратегий управления риском. Таким образом, рискологию следует рассматривать как интегративную область антропологических знаний, использующую достижения различных наук (дифференциальная психофизиология, психогенетика, дифференциальная психология, социология и др.), поэтому целесообразно

применять междисциплинарный подход к изучению феноменологии риска.

Изучению психофизиологических особенностей Человека посвящены работы отечественных ученых (В. В. Клименко, О. М. Кокун, Н. С. Корольчук, Н. В. Макаренко, А. Р. Малхазов, В. П. Харченко, Ю. В. Чинченко и др.), однако психофизиологические характеристики рискующей Личности исследованы недостаточно. Актуальными по-прежнему остаются следующие вопросы:

1. Каким образом одних индивидов мы характеризуем как «склонные к риску», а других людей никогда не относим к этой категории?

2. Каковы иницирующие механизмы ризикованных форм поведения?

3. Почему одни Личности стремятся к рискованным видам деятельности, а другие избегают таковых?

Ответ на первый вопрос мы можем найти в следующем концепте, который изложен в учебнике по клинической психологии: каждому ин-

дивиду присущ своеобразный **паттерн «индивидуально-специфической реактивности» (ИСР)** при определенных факторах воздействия внешней среды [4]. Индивидуальная реактивность Субъекта обусловлена наследственными и средовыми факторами. При этом значительная роль отводится также генотип-средовым условиям внешней среды, в которых индивид развивается и взаимодействует на всех этапах онтогенеза [3]. Ранний детский возраст характеризуется простыми формами реагирования при воздействии внешней стимуляции, что обусловлено несовершенством механизмов нейро-иммуно-эндокринной регуляции, несформированностью оптимального взаимодействия психофункциональных систем мозга. Более сложная и в большинстве случаев адекватная индивидуальная реактивность наблюдается в зрелом возрасте, но таковая может постепенно снижаться к старости. Паттерн ИСР также зависит от половых различий и гендерных особенностей, модулируется нейроэндокринными механизмами.

В качестве индивидуально-типологической личностной особенности, которая обуславливает рискованное поведение субъекта, следует выделить *склонность к риску*, которую можно охарактеризовать так: индивид, стремящийся рисковать в одной ситуации, будет стремиться рисковать и в других ситуациях.

Целью настоящей работы стало обоснование целесообразности использования психофизиологического подхода к разработке феноменологии риска в контексте индивидуально-типологических особенностей Личности.

Основные дискуссионные вопросы, которые будут рассмотрены в данной статье, следующие:

— анализ психофизиологических исследований в контексте феноменологии риска;

— генетические и нейрохимические корреляты склонности Личности к поведению риска.

При изучении феноменологии риска в концепте парадигмы «склонности к риску» речь идет об индивидуально-типологической характеристике человека, поэтому психофизиологическими коррелятами склонности к риску выступают основные первичные свойства нервной системы (возбудимость, сила, лабильность, динамичность), генетические детерминированные особенности темперамента и целый ряд еще четко не установленных психологических особенностей Личности (импульсивность, адаптивность, мотивационные компоненты, стрессоустойчивость, самоконтроль, самооценка, личностный выбор).

В основе рискованного поведения при личностном реагировании на специфически опасные или неопределенные ситуации лежат психофизиологические особенности субъекта деятельности, его психосоматическое состояние здо-

ровья, а также профессиональная подготовленность.

При изучении поведения экстремалов ни социология, ни психология, а также ни одна из биологических наук не могут претендовать на приоритет в раскрытии механизмов **поведения риска** (синоним — рискованное поведение). Феноменология риска не может игнорировать современные достижения таких наук, как нейрофизиология, психофизиология, психонейроиммунология, психогенетика, психофармакогенетика.

По нашему мнению, целесообразно первоначально рассмотреть дефиницию «поведение риска». В нашем понимании риск выступает как индивидуально-типологическая, качественно отличающаяся у разных индивидов личностная характеристика, которая позволяет субъекту осознать последствия опасности, а затем осуществить персональный выбор в отношении реализации своих поступков. Нередки случаи, когда наблюдатели со стороны считают, что Субъект поступает рискованно, в то время как он сам, возможно, еще не осознал опасности и тем самым не совершил своего собственного необходимого выбора для ее избегания. Как правило, Субъект недооценивает свои внутренние особенности и возможности, а значит, и последствия совершаемых им поступков. В результате этого индивид может полагать, что его действия не сопряжены с опасностью. Необъективный взгляд со стороны, наоборот, при анализе определенных поступков Личности приводит наблюдателя к умозаключению, что данный субъект ведет себя одинаково рискованно при любых обстоятельствах, то есть окружающие делают вывод о том, что данный Субъект имеет склонность к поведению риска.

Таким образом, **рискованное поведение** — это поведение, которое предполагает наличие опасности извне, и при этих условиях как в вербальных, так и в невербальных действиях индивид проявляет свои личностные психологические особенности склонности к риску. Оценка психоэмоционального напряжения индивида в условиях опасности предполагает возможность регистрации таких психофизиологических параметров, которые выступают его индикаторами.

Проведенный нами предварительный теоретико-методологический анализ рассматриваемой проблемы позволяет выдвинуть гипотезу, согласно которой риск как психологическую реальность необходимо рассматривать в пределах двух известных форм активности Личности (поведенческий и деятельностный уровни), каждая из которых может обеспечиваться различными детерминантами. Детерминантами поведенческого уровня выступают экстерналистско-ситуационные, психофизиологические и интернально-

психодинамические факторы, а для деятельностного уровня ведущей является целевая детерминанта. Рассматривая риск как процесс, следует указать, что таковой находится под влиянием ценностных детерминант Личности и различных средовых/ситуационных факторов, регулирующих активность и адаптацию Человека.

Риск на поведенческом уровне предполагает регистрацию паттерна ИСР при воздействии информационных сигналов объективного мира, который проявляется в виде таких рискованных форм поведения, как склонность к риску, стремление к риску, авантюризм, азарт, волюнтаризм.

Риск на деятельностном уровне является актом взаимодействия Личности с различными факторами окружающей действительности, и в процессе этого взаимодействия индивид активно и сознательно старается достичь поставленной цели. В контексте деятельностной формы активности Личности следует рассматривать риск как процесс, в котором проявляются такие его особенности: принятие рискованных решений и готовность к ним, рискованные поступки и осознание их последствий. Деятельностный подход к изучению процесса риска предполагает рассмотрение основных его компонентов (в частности, эмоционально-мотивационного, включая потребностно-мотивационный, когнитивный, регулятивный, конативный, субъективно-оценочный). Здесь компоненты риска выступают основными характеристиками социальной активности Личности в реальной действительности. Индивидуальный, осознанный выбор, предпринятый Субъектом из множества альтернатив, всегда реализуется Личностью и, следовательно, не существует психической деятельности Человека, свободной от риска.

Оценивая проявления рискованного поведения, следует иметь в виду регистрацию фенотипических проявлений (мимика, пантомимика, поступки), психофизиологических (сенсомоторные реакции, окулодинамические параметры зрительной афферентации и др.) и показателей, характеризующих деятельность вегетативной нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем.

Анализируя целесообразность психофизиологического подхода к рассмотрению феноменологии риска, необходимо отметить, что проявления рискованных форм поведения имеют инстинктивно-рефлекторный характер, который реализуется определенными нейрофизиологическими механизмами и интегративной деятельностью психофункциональных систем мозга. Иными словами, нельзя исключить нейробиологическую природу склонности к поведению риска, в реализации которой ведущая роль принадлежит генетически-детерминированным формам адаптивного поведения, включая такие ин-

стинктивные реакции, как голод, жажда, половое влечение, избегание боли, инстинкты новизны и самосохранения. Понятно, что адаптивные формы поведения являются основой жизнедеятельности Человека, но после того, как потребности выживания и комфорта удовлетворены, для Личности психологически значимыми будут те побуждения, которые затрагивают эмоциональный компонент ее психофизиологического состояния (за исключением секса и боли).

Что касается предиктора склонности Субъекта к поиску разнообразных и острых ощущений, то здесь ведущая роль принадлежит психофизиологическим особенностям Личности. По своей природе животным и человеку не свойственно подвергать себя опасности (инстинкт самосохранения), поэтому при превышении некоего болевого порога повреждающего (травмирующего) воздействия они стремятся его избежать. По предположению американского психолога Кларка Халла, организм стремится минимизировать всякое напряжение и возбуждение: мы едим, чтобы уменьшить голод, уходим от громкого шума, чтобы избежать боли, и т. п. Однако можно привести множество примеров, когда люди сознательно стремятся к напряжению и возбуждению (катание на «американских горках», прыжки с парашютом, лазание по горам, прыжки головой вниз с мостов на резиновом канате и др.), и в последние годы популярность таких «экстремальных видов спорта» стремительно растет. В большинстве случаев именно у подростков часто наблюдаются экстремальные действия. По нашему мнению, люди, осознанно выбирающие себе в качестве отдыха или профессии деятельность, связанную с риском для здоровья и жизни, реально живут «экстримом». Главное для таких Личностей — получение острых ощущений, благодаря которым для определенной категории индивидов «экстрим» является приемлемым образом жизни (так они отвлекаются от повседневных житейских проблем, скуки и т. п.). Можно сказать, что таким поведением они стараются преодолеть страхи и повысить личностную грань «травматической опасности».

По мнению Андрея Брушлинского (2009), чем больше человек привыкает к постоянному стрессу и риску, тем более он нуждается в сильной степени возбуждения. Это, на самом деле, имеет много общего с синдромами зависимости (наркомания, азартные игры, интернет-зависимость). Однако если наркомания — это тяжелое заболевание, вызываемое злоупотреблением наркотика, то здесь в роли наркотика выступают возбуждающие дозы адреналина, поступающего в кровь, и порой эта потребность становится для Субъекта непреодолимой, заслоняющей все остальные ценности в жизни [1].

Таким образом, можно сделать вывод, что склонность к поведению риска у индивида может формироваться при удовлетворении потребностей и интересов в контексте взаимодействия с факторами внешней среды, которые побуждают его к определенным действиям, и тем самым у Личности вырабатываются соответствующие модели поведения.

Важно осмыслить нейропсихологические механизмы реализации активности, поскольку функциональная система поведения (по П. К. Анохину) является своеобразной по архитектонике нейроструктур у каждого индивида, и характер протекания нейродинамических процессов в этих нейроструктурах мозга оказывает влияние на психофизиологическое состояние субъекта и, таким образом, будет предопределять психологические детерминанты поведения Личности.

Что касается выявления той категории Субъектов, которые нуждаются в «острых ощущениях», то обычно для этого используют личностные опросники (Г. Ю. Айзенка, С. В. Быкова, О. В. Вдовиченко, Т. В. Корнилова, О. П. Санникова, М. Цукермана, А. Г. Шмелева, А. М. Шуберта и др.). В данных опросниках содержатся утверждения типа: «Я бы хотела попробовать прыгнуть с парашютом», «Если бы я могла не тратить столько времени на сон» или «Иногда я люблю чудить, просто чтобы посмотреть, как это действует на других» и др. Личности, которые во многом соглашались с такими утверждениями, имеют высокий балл по шкале охоты за стимуляцией, а те, кто не соглашался, имеют низкий балл.

Марвин Цукерман (1991), разработавший шкалу «поиска острых ощущений», предоставил убедительные доказательства ее валидности. Люди, получающие высокие баллы по этой шкале, с большей вероятностью участвуют в «экстремальных видах спорта», становятся особенно беспокойными в условиях монотонии и ограниченности, меньше боятся змей, склонны водить машину быстрее, чем люди с низкими балльными оценками.

С точки зрения М. Цукермана, у охотников за стимуляцией наблюдается сильная ответная реакция на новые стимулы, а это находит отражение в изменении функционального состояния, определенных специализированных нейроструктур мозга и в изменении метаболизма определенных ферментов, прежде всего моноаминовой окислы (МАО) и нейромедиаторов (норадреналин (НА), дофамин), и эндорфинов. Вышеуказанным ученым были получены доказательства того, что высокий уровень НА в цереброспинальной жидкости коррелировал с показателями различных личностных тестов, указывающих на склонность к поведению риска.

Результаты показали отрицательную корреляцию: чем более выражена тенденция к охоте

за стимуляцией, тем ниже уровень НА. Следует полагать, что при низком уровне НА субъект испытывает потребность во внешней стимуляции, что заставляет его искать «острые ощущения», сопровождающие ситуации опасности [14].

Некоторые исследователи сконцентрировали свое внимание на дофамине — нейромедиаторе, который продуцируется в нейроструктурах мозга лимбической системы при эмоциональном возбуждении. Они обнаружили, что люди, употребляющие наркотики, имеют такие же высокие баллы по шкале «поиска острых ощущений». Биологическим фундаментом в обоих случаях является стимуляция дофамина и нейромедиаторных систем мозга. Недостаток дофаминовых рецепторов в определенных отделах мозга коррелирует со склонностью Личности к авантюризму, импульсивному поведению, алкоголизму, наркомании и азартным играм [2; 10].

Несомненно, прослеживается ведущая роль нейрофизиологического участия мозгового вещества надпочечников (НА и адреналина) в усилении, генерализации эффектов возбуждения в симпатической нервной системе. Повышенная секреция адреналина, инициированная страхом или гневом, приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, повышению уровня кровяного давления, расширению бронхов и к гипергликемии. Все описанные эффекты адреналина способствуют выживанию организма в неблагоприятных условиях (необходимость усиленной мышечной деятельности, опасность кровопотери, охлаждение и т. д.), поэтому недаром адреналин называют «гормоном тревоги», его биосинтез усиливается в условиях «борьбы и бегства». При стрессе кровь на 80–90 % от исходного уровня обогащается НА и адреналином (активация симпатoadrenalовой системы).

По мнению У. Кеннона, внешне наблюдаемые признаки поведения порождаются глубинными сдвигами в нейрогуморальных процессах, и эти сдвиги готовят организм к критическим ситуациям, которые требуют повышенной траты энергии, снятия усталости, предотвращения кровопотери и мобилизации всех защитных сил в организме.

Наблюдаемые при эмоциональном возбуждении *биохимические изменения* в биосинтезе нейромедиаторов, нейротрансмиттеров и нейропептидов можно регистрировать только лабораторными клинко-иммунологическими исследованиями.

Также важно представить исследования Г. Айзенка относительно его попыток установить нейрофизиологическую основу для каждой из трех суперчерт (интроверсия, экстраверсия, нейротизм) или типов личности. По мнению ученого, интроверсия-экстраверсия тесно связа-

на с уровнями корковой активации, как это показано электроэнцефалографическими исследованиями. Г. Айзенк использует термин «активация» для обозначения степени возбуждения, меняющей свою величину от нижнего экстремума (например сон) до верхнего экстремума (например состояние паники). Ученый полагал, что интроверты чрезвычайно возбудимы и, следовательно, в высшей степени чувствительны к поступающей стимуляции — по этой причине они избегают ситуаций, чрезмерно сильно действующих на них. И наоборот, экстраверты недостаточно возбудимы и поэтому нечувствительны к поступающей стимуляции; соответственно, они постоянно выискивают ситуации, которые смогут их возбудить [11].

В этом контексте исследователи (Венди Слутски, Эстер ван ден Вилденберг, Джон Уитфилд и др.) высказывают предположение, что стремление к острым ощущениям характерно для многих членов одной семьи, то есть речь идет о существовании генетической предрасположенности к этому, а также существуют попытки выделить «ген азартных игр». Однако пока удалось лишь обнаружить нечто похожее на «ген риска», да и то у крыс.

Интересны опыты исследовательского центра Фреда Хатчисона в Сиэтле, которые проводились над мышами; обнаружено, что у подопытных грызунов очень четко прослеживается связь между наследственностью и стремлением к риску. Данная тенденция, по их мнению, также наблюдается и у людей, просто природа создала категорию Субъектов, «жадных» к адреналину, острым ощущениям. И этого уже не изменить.

В опытах американских ученых было показано, что крысы, помещенные в условия, где мог быть сполна удовлетворен широкий круг потребностей, выходили на «неосвоенную» территорию. «Искателями», впрочем, была лишь некоторая часть крыс. Было рассчитано, что если бы вся популяция крыс вела себя подобным образом, то она была бы обречена на уничтожение. Вместе с тем, если бы все крысы придерживались консервативного стиля поведения, то это бы привело к истощению пищевых ресурсов и, следовательно, к гибели животных.

Следует отметить результаты исследований К. К. Watson, J. H. Ghodasra, M. L. Platt, в которых ученые выявили, что страх и склонность к риску зависят от гена серотонинового транспортера (важнейший нейромедиатор в центральной нервной системе, передающий нервный импульс химическим путем через синапс; синтезируется, главным образом, в ядрах ствола, откуда распространяется по всему мозгу; играет очень важную роль в эмоциональном и агрессивном поведении) — причем как у макак-резусов, так и у людей.

Ученые Медицинского центра университета Дюка (Duke University Medical Center) в Дареме (Durham, Северная Каролина, США) изучали, как генетические особенности макак-резусов влияют на их поведение в ответ на социально значимые стимулы. Доцент нейробиологии Майкл Платт (Michael Platt) и его коллеги провели эксперименты на восьми взрослых самцах обезьян. Животные отличались между собой по гену серотонинового транспортера 5-HTTLPR. Этот ген кодирует белок, отвечающий за захват избыточного серотонина в синаптической щели. На гене имеется полиморфный участок, который может состоять из разного числа нуклеотидных повторов, иными словами, может быть длинным или коротким. Четыре из восьми макак обладали двумя длинными генами HTTLPR, а у остальных имелся один длинный и один короткий.

С обезьянами провели три эксперимента. В первом макаки просто рассматривали картинки, которые появлялись перед ними на мониторе. Одновременно высвечивались четыре картинки. Среди них были: просто серый квадрат, изображение морд самцов, знакомых макакам по совместному проживанию в группе, изображение гениталий самок макак. Испытуемым показывали высокоранговых по социальной иерархии самцов (по 20 изображений трех самцов) и низкоранговых (тоже по 20 изображений трех других самцов). Пока макаки рассматривали картинки, ученые при помощи инфракрасной видеокамеры регистрировали движения их глаз и размер зрачка.

Оказалось, что макаки — носители короткого гена — меньше, чем носители двух длинных генов, рассматривали фотографии самцов. А когда делали это, то меньше смотрели им в глаза. Особенно они избегали смотреть в глаза высокоранговых самцов. Когда животные все же смотрели на морды самцов-доминантов, их зрачок расширился — это выраженная реакция социального страха. У носителей двух длинных генов такой реакции не было. Как известно, прямой контакт глаз у многих животных, в частности у приматов, означает социальный вызов, угрозу.

Во втором эксперименте ученые проверили, как изменится поведение обезьян, если показать им «страшные» картинки. Макакам экспериментально создали опасную ситуацию. Собственно, риск был невелик: в одном («безопасном») варианте обезьяны получали определенное, всегда одно и то же количество сока, а в другом («опасном») варианте могли получить очень много сока, но с вероятностью 50 % могли получить очень мало. Выбор был за ними, а чтобы сделать выбор, им надо было всего лишь перевести взор с центральной точки монитора на одну из двух мишеней — так они обо-

значали, согласны ли получать стабильно среднее количество сока или готовы рискнуть. Перед выбором по условиям эксперимента макакам опять показывали «социальные» и нейтральные картинки.

После того как макаки смотрели на изображения высокоранговых самцов, их готовность к риску менялась совершенно по-разному. Носители двух длинных генов после просмотра начинали рисковать больше, а носителям короткого гена, наоборот, совершенно расхотелось рисковать даже количеством сока. Они стали предпочитать «стабильный доход».

В третьем эксперименте выяснилось, что носители двух длинных генов готовы даже пожертвовать соком, чтобы увидеть изображения доминантных самцов, которые, очевидно, их возбуждали. А носители короткого гена предпочитали сок.

Очевидно, что макаки — обладатели короткого гена HTTLPR — испытывали больший страх от социальных взаимодействий, которые могли быть для них опасны. И этот страх влиял на их поведение. Майкл Платт выявил, что состояние страха побуждает этих животных избегать риска, на который они идут в спокойном состоянии. Страх подавляет желание рисковать, а злость, наоборот, усиливает его.

Среди европейцев 36 % носителей двух длинных генов HTTLPR, 48 % обладают одним длинным и одним коротким, а остальные — двумя короткими. Для азиатских популяций более характерен короткий вариант гена.

Исследования на людях также показали, что вариации гена HTTLPR связаны с определенными чертами личности, а именно с темпераментом человека. Носители короткого гена сильнее переживают стресс, более ранимы, более склонны к депрессии и алкоголизму. Ученые предполагают, что роль этого гена велика в нарушениях социальных взаимодействий и в развитии аутизма.

Но, рассуждают ученые, если короткий вариант гена все же распространен среди людей так же, как и среди макак-резусов, значит, он дает какие-то преимущества. С одной стороны, социальный страх может в каких-то ситуациях обернуться беспомощностью, неспособностью к конструктивным действиям, и это плохо. Но та же самая повышенная чувствительность к социальным сигналам может быть и полезна, так как позволяет избегать конфликтов. Даже в авторитарном обществе, в котором, например, живут павианы.

А так как оказалось, что по серотониновому гену макаки-резусы очень похожи на людей, их можно использовать для поиска средств коррек-

ции эмоциональных и социальных нарушений [13].

Таким образом, среди индивидуально-типологических особенностей Личности, у которой проявляется рискованное поведение, приоритетное место занимают генетические детерминанты и онтогенетические стабильные свойства темперамента личности. Здесь обнаруживается зависимость основных черт личности и характера человека от индивидуально-типологических особенностей его центральной нервной системы. В динамике эмоциональной взволнованности специалистов большое значение имеют межличностные различия их нервной системы. К этим различиям относятся свойства нервной системы: сила — слабость, уравновешенность — неуравновешенность, подвижность — инертность.

Среди индивидуально-психологических особенностей Личности, определяющих склонность к поведению риска, также существенное место занимает темперамент, и именно эта психологическая характеристика отражает зависимость черт и характера Человека от индивидуальных особенностей его центральной нервной системы.

Одна из недавно выдвинутых моделей темперамента базируется на предположении о том, что различные свойства темперамента связаны с функционированием различных нейротрансмиттеров. Эта модель темперамента была предложена Робертом Клонинджером [8]. Он выделяет три основных свойства темперамента, которые характеризуются различным типом поведенческой реакции индивида на внешние стимулы. Эти свойства обозначены им как «тяга к новому» (novelty seeking), «избегание опасности» (harm avoidance) и «зависимость от вознаграждения» (reward dependence). Клонинджер и его коллеги считают, что каждое свойство темперамента зависит от функционирования определенного вида нейротрансмиттера [9]. Так, они предположили, что «тяга к новому» связана с дофаминергической системой мозга, избегание наказания — с серотонинергической, а главным модулятором в черте «зависимость от награды», вероятно, является норадреналин.

«Тяга к новому» выражается в сильном оживлении или возбуждении в ответ на новые стимулы, частой исследовательской активности. Индивиды, которые имеют по данному свойству более высокий уровень, характеризуются импульсивностью, возбудимостью, непостоянством и экстравагантностью, в то время как те, кто имеет низкие баллы по данной черте, проявляют тенденции к ригидности, верности и скромности. По своим проявлениям свойство «тяга к новому» является аналогом такой черты, как экстраверсия [7].

«Избегание опасности» проявляется в интенсивной реакции на отрицательные стимулы, вследствие чего в норме развивается активное избегание наказаний, новых стимулов и фрустрация без награды. Индивиды с высоким балльным значением этой черты в психологическом статусе имеют тенденцию к пессимистическому волнению в ожидании будущих проблем, в связи с чем характеризуются пассивностью, уклончивым поведением и быстрой утомляемостью. Напротив, низкие баллы по выраженности этой психологической черты получают люди бодрые, подвижные, полные оптимизма. Предполагается, что «избегание опасности», выделенное Клонинджером, тесно связано фенотипически и генотипически с нейротизмом [12].

«Зависимость от вознаграждения» выражается во времени поддержания или скорости угасания поведения, вызванного возможностью награды или наказания. Высокие баллы имеют чувствительные, эмоциональные, зависимые и социабельные люди, низкий же показатель — прагматичные, нечувствительные, черствые, хладнокровные.

Каждая из вышеуказанных черт проявляется у каждой конкретной Личности с различной степенью выраженности. По мнению Клонинджера, комбинации этих черт с высоким уровнем образуют восемь типов темперамента [8].

Модель, предложенная Клонинджером, впервые получила свое подтверждение в 1996 г. в работах двух исследовательских групп, в которых было показано, что существует взаимосвязь между «тягой к новому» и полиморфизмом DRD4 дофаминовых рецепторов [6; 9].

М. Цукерман (1991) предполагал, что каждая черта личности имеет свое конкретное опосредование в определенных психофункциональных системах мозга [14]. В аспекте психофизиологических особенностей Личности в опасных условиях М. Цукерман изучал тенденцию человека к поиску или избеганию новых переживаний, а также стремления индивида к физическому и социальному риску (потребность в новизне, сильных и острых впечатлениях характеризует эту тенденцию). Было установлено, что индивидуальный уровень потребности в поведении риска имеет свои биохимические особенности. Степень потребности в новых ощущениях и поведении риска связаны с уровнем фермента MAO, эндорфинов и половых гормонов. Функция MAO заключается в контроле и ограничении уровня некоторых медиаторов. Эти медиаторы обеспечивают функционирование нейронов катехоламиноэнергетической системы, имеющей отношение к регуляции эмоциональных состояний индивида. Если содержание

MAO в нейронах оказывается сниженным (по сравнению с нормой), то ослабляется биохимический контроль за действием медиаторов, а это выражается в увеличении концентрации этих веществ в тканях головного мозга, что и вызывает резкие изменения в поведении человека. Эндорфины (эндогенные пептиды), продуцируемые в нейроструктурах мозга, — это такие биологически активные вещества, которые снижают болевую чувствительность, вызывают эйфорию, повышают работоспособность и уровень самооценки Личности. Оптимальная продукция половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) обеспечивает адекватность проявления черт маскулинности и феминности у мужчин и женщин, а маркеры этой биохимической продукции находятся в 1, 3 и 11-й хромосомах.

Таким образом, индивиды, у которых отмечается наследственно обусловленное снижение MAO, эндорфинов и половых гормонов, с большей вероятностью будут склонны к формированию поведения риска [5].

Интересны данные биохимического профиля сотрудников МЧС, выявленные профессором Т. А. Кожевниковой (табл. 1).

Анализируя данные таблицы, можно отметить, что при увеличении продукции *эстрогенов* наблюдаются частые смены настроения, беспокойство и напряженность. В крайних случаях возможны приступы агрессии, сменяющиеся апатией, что удерживает состояние постоянной стрессированности и может приводить в итоге к тяжелым депрессиям. Дефицит *андрогенов* (мужских гормонов) также может вызывать определенные психоэмоциональные расстройства: повышенную раздражительность, быструю утомляемость, ослабления памяти и внимания, бессонницу, депрессивные состояния, снижение общего самочувствия и работоспособности. Недостаток *эндорфина* приводит к подавленному настроению и апатии, то есть к депрессии.

Таким образом, психофизиологическая парадигма может объяснить негативные последствия стресса и психотравмирующих ситуаций, неадекватность поведения у представителей

Таблица 1

Биохимический профиль сотрудников МЧС

Биохимические показатели	Нормативные данные	Сотрудники МЧС
Фермент моноаминоксидаза, МЕ	32,90±8,72	14,70±3,17
Эндорфины, пк/мл	16,4±5,3	9,42±2,84
Андрогены, ммоль/п	44,5±9,7	14,6±2,5
Эстрогены, ммоль/п	13,7±3,2	51,2±11,3

опасных профессий (суицид, эмоциональное выгорание, депрессия, алкоголизм и другие аномии), однако целесообразно и необходимо проводить дальнейшие разработки в данном научном направлении.

Накопленные в последнее время данные позволяют сделать вывод о том, что генетически детерминированная архитектура темперамента имеет сложный и многоуровневый характер. Вариабельность свойств темперамента является продуктом взаимодействия большого числа генов, а также средовых факторов, поэтому будущие успехи в понимании психогенетической структуры Личности, которую мы называем темпераментом, требуют комплексных исследований и усилий специалистов как в области психофизиологии, так и психологии (этому будут посвящены наши будущие публикации).

Предпринятый теоретико-методологический анализ по проблеме исследования феноменологии риска позволяет сделать следующие выводы:

1. Перспективным является применение психофизиологического подхода к разработке феноменологии риска, поскольку его проявления должны рассматриваться в контексте психофизиологических особенностей Личности (нейрофизиологические и психологические детерминанты), а что касается средовых условий, то они модулируют индивидуально-типологические проявления рискованных форм поведения.

2. При проявлениях рискованных форм поведения как в вербальных, так и в невербальных действиях индивид выражает свою психологическую особенность склонности к риску, что предполагает возможность регистрации его психоэмоционального напряжения в условиях опасности психофизиологическими параметрами, которые выступают его индикаторами. Здесь речь идет о спонтанной активности Субъекта, которая реализуется им в большей степени неосознанно, при этом его действия не подвергаются постоянной рефлексии, а личностные профили будут определять индивидуальные варианты проявления поведения риска.

3. Применение психофизиологического подхода позволяет выделять индивидов, склонных к поведению риска, также следует по опреде-

ленным генетическим преддетерминантам и психофизиологическим характеристикам Личности выявлять субъектов, которые могут быть отнесены к категории «поиска острых ощущений».

ЛИТЕРАТУРА

1. Брушлинский А. Степень риска: от истоков и до наших дней [Электронный ресурс] / А. Брушлинский // Радиус города. – 2009. – № 9 (52). Режим доступа : <http://www.radiuscity.ru/articles.aspx?id=1548>
2. Глейтман Г. Основы психологии / Г. Глейтман, А. Фридлунд, Д. Райсберг ; пер. с англ. ; под ред. В. Ю. Большакова, В. Н. Дружинина. – СПб. : Речь, 2001. – 1248 с.
3. Дегтяренко Т. В. Психофизиология раннего онтогенеза / Т. В. Дегтяренко. – К. : УАИП «Рада», 2011. – 352 с.
4. Клиническая психология : учебник для вузов / под ред. Б. Д. Карвасарского. – СПб. : Питер, 2004. – 960 с.
5. Равич-Щербо И. В. Психогенетика : учебник для вузов / И. В. Равич-Щербо, Т. М. Марютина, Е. П. Григоренко. – М. : Аспект Пресс, 1999. – 447 с.
6. Population and association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking / J. Benjamin, L. Li, C. Patterson [et al.] // *Nature Gen.* – 1996. – Vol. 12. – P. 81–84.
7. Bouchard T. J. Genes, Evolution and Personality Behavior / T. J. Bouchard, C. J. Loehlin // *Genetics.* – 2001. – Vol. 31 (3). – P. 243–273.
8. Cloninger C. R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants / C. R. Cloninger // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 44. – P. 573–588.
9. Cloninger C. R. A psychobiological model of temperament and character / C. R. Cloninger, D. M. Svrakic, T. R. Przybeck // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 50. – P. 975–990.
10. Dopamine D₄ receptor (D4DR) ex on III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking / R. P. Ebstein, O. Novick, R. Umansky [et al.] // *Nature Gen.* – 1996. – Vol. 12. – P. 78–80.
11. Eysenck H. J. Personality, genetics, and behavior / H. J. Eysenck. – N. Y. : Praeger, 1982.
12. Heath A. C. The genetic structure of personality: III. Multivariate genetic item analysis of the EPQ scales / A. C. Heath, L. J. Eaves, N. G. Martin // *Pers. and Ind. Diff.* – 1989. – Vol. 10. – P. 877–888.
13. Watson K. K. Serotonin Transporter Genotype Modulates Social Reward and Punishment in Rhesus Macaques [Электронный ресурс] / К. К. Watson, J. H. Ghodasra, M. L. Platt. – Режим доступа : <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004156>.
14. Zuckerman M. Psychobiology of personality / M. Zuckerman. – Cambridge : Cambridge University Press, 1991.

УДК 615.217.34:547.419:581.167.35

О. І. Варбанець¹,
В. В. Годован¹, д-р мед. наук, проф.,
О. А. Шандра¹, д-р мед. наук, проф.,
І. Й. Сейфулліна², д-р хім. наук, проф.,
О. А. Кашченко¹, канд. мед. наук, доц.,
О. Е. Марцинко², канд. хім. наук, доц.

ПРОТИСУДОМНА ДІЯ НОВОГО КСИЛАРАТНОГО КОМПЛЕКСУ ГЕРМАНІЮ (IV) З КАЛІЄМ НА МОДЕЛЯХ ГОСТРОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 615.217.34:547.419: 581.167.35

Е. И. Варбанец, В. В. Годован, А. А. Шандра, И. И. Сейфуллина, О. А. Кашченко, Е. Э. Марцинко
ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО КСИЛАРАТНОГО КОМПЛЕКСА
GERMANIUM (IV) С КАЛИЕМ НА МОДЕЛЯХ ОСТРОГО СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

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

Целью нашей работы была оценка противосудорожной активности нового комплекса ксигерма-3 на моделях острой судорожной активности: генерализованных максимальных электрошоковых судорог, острых миоклонических пентилентетразоловых, а также пикротоксиновых, бидукуллиновых и стрихниновых судорог. Обнаружено, что соединение *bis*(μ -ксиларато)дигидроксодигерманат (IV) калия (ксигерм-3) в этих условиях достоверно уменьшает частоту возникновения и интенсивность проявлений судорожного синдрома, а также увеличивает латентный период проявления первых судорог (в сравнении с референс-препаратами – карбамазепином, вальпроевой кислотой и диазепамом), выраженность которого зависит от дозы.

Ключевые слова: ксигерм-3, острые судороги, противосудорожное действие.

UDC 615.217.34:547.419:581.167.35

O. I. Varbanets, V. V. Godovan, O. A. Shandra, I. Y. Seyfullina, O. A. Kashchenko, O. E. Martsinko
ANTICONVULSIVE ACTION OF THE NEW XYLARATE GERMANIUM COMPLEX (IV) WITH
POTASSIUM AT MODELS OF THE ACUTE SEIZURE SYNDROME

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

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

The purpose of our work was an estimation of anticonvulsive activity of new complexes of xygerm-3 under the conditions of the different models of acute seizure activity. It is discovered that *bis*(μ -xylarato)dihydrogermanate (IV) with potassium (xygerm-3) has diminished frequency of origin and intensity of the seizure syndrome under these conditions and has increased duration of the latent period of the first seizures (as compared to drug-references carbamazepin, valproic acid and diazepam), the manifestation of which depends on a dose.

Key words: xygerm-3, acute seizures, anticonvulsive activity.

Кожний новий протиепілептичний препарат (ПЕП) має виявляти високу ефективність у процесі лікування пацієнтів щодо поліпшення контролю судом, зниження побічних ефектів і кращої фармакокінетики. Останнім часом впроваджено деякі нові ПЕП, проте актуальною і необхідною залишається розробка лікарських засобів для пацієнтів з рефрактерною епілепсією. Сьогодні більше ніж у 30 % пацієнтів з епілепсією судоми не вдається контролювати. Іншим важливим чинником, що зумовлює необхідність пошуку нових ПЕП, є високий ризик розвитку епілептичного статусу (ЕС) у таких хворих. Так, за даними [1], від 4 до 16 % пацієнтів з епілепсією

мають щонайменше один епізод ЕС, і одна третина випадків ЕС є одним із симптомів у пацієнтів з першими непровокованими судомами. Епілептичний статус не є хворобою, його розвиток свідчить про глибокі порушення функцій центральної нервової системи (ЦНС) або цілу низку системних змін. Прогноз у пацієнтів з ЕС залежить від етіології, віку, вираженості статусу в момент його розвитку. Летальність варіює від 4 до 37 % [1].

До препаратів першої лінії терапії ЕС належать діазепам (лоразепам), фенітоїн (фосфенітоїн) і фенобарбітал. Група другої лінії препаратів включає вальпроеву кислоту, левотираце-

там і лакозамід. Додатково, в разі розвитку рефрактерного ЕС, можуть бути використані тіопентал натрію, пропафол і кетамін. Очевидна необхідність розробки ефективнішої терапії рефрактерного ЕС, який характеризується швидким розвитком, а також контролюю судом без супровідного формування розладів дихання і дозозалежної седативної дії. Крім того, розробка ефективної терапії не лише запобігає формуванню рефрактерного ЕС, але і забезпечує істотну нейротропну дію та запобігає порушенням когнітивних функцій, зумовленим ЕС. У зв'язку з цим, особливу увагу привертають нейромодулятори природного походження завдяки своїм селективним властивостям, високій біодоступності та низькій токсичності [2]. До таких сполук належить новий *bic*(μ -ксиларато)дигідроксодигерманат (IV) калію (робоча назва — ксигерм-3): $K_4[Ge_2(\mu\text{-Xylar})_2(OH)_2] \cdot 4H_2O$ ($H_5\text{Xylar}$ — ксиларова кислота), який був розроблений та синтезований в Одеському національному університеті імені І. І. Мечникова на кафедрі загальної хімії і полімерів під керівництвом проф. І. Й. Сейфулліної [3].

Мета даної роботи — оцінка протисудомної активності ксигерму-3 на моделях гострих судом: генералізованих максимальних електрошокових (МЕШ), гострих міоклонічних пентилтетразолових (ПТЗ), а також пікротоксинових, бікукулінових і стрихнінових.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на мишах-самцях лінії СВА масою 20–25 г і щурах-самцях лінії Вістар масою 200–240 г розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету з дотриманням біоетичних вимог та рекомендацій Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях.

Для відтворення моделі МЕШ судом використовували електричний струм з фіксованим опором силою 50 мА, частотою 50 Гц, 0,2 мс синусоїдними стимулами. Електроди змочували 0,9 % розчином натрію хлориду («БіоФарма», Україна). Заздалегідь у кон'юнктивальний мішок закапували 2 % розчин лідокаїну гідрохлориду («Здоров'я», Україна). Ксигерм-3 розчиняли в 0,9 % розчині натрію хлориду і вводили внутрішньоочеревинно (в/о) об'ємом 0,2 мл на 20 г маси тіла за 30 хв до індукції судом [4]. Реєстрували кількість мишей з тонічними судомами, загальну тривалість судом і летальність.

Генералізовані судоми відтворювали шляхом внутрішньовенного (в/в) введення ПТЗ («Sigma», США) дозою 60,0 мг/кг. Тварин після введення ПТЗ спостерігали впродовж 15 хв. Досліджували тривалість латентного періоду перших судом, тривалість та інтенсивність судом оцінювали за допомогою бальної шкали [5]. Крім того, для індукції гострих генералізованих судом у досліджуваних тварин використовували антагоністи ГАМК-ергічного гальмування

пікротоксин («Sigma», США) дозою 2,0 мг/кг, в/о та бікукулін («Sigma», США) — 2,5 мг/кг, підшкірно (п/ш), а також блокатор гліцинових рецепторів — стрихнін («Sigma», США) — 1,2 мг/кг, в/о. Судомні ефекти реєстрували візуально протягом 30–60 хв і оцінювали відповідно до вказаної бальної шкали.

Нейротоксичну дію ПЕП вивчали в тесті «стрижня, що обертається» [4]. Для порівняння ефекту ксигерму-3, який вводили дозами 50–500 мг/кг за 30 хв до застосування судомного подразника, в/о вводили вальпроєву кислоту («Фарма Старт», Україна) — 100–900 мг/кг за 15 хв до індукції судом, карбамазепін (КБЗ; «Дарниця», Україна) — 10–80 мг/кг (за 30 хв до конвульсантів) і в тесті визначення порога МЕШ судом — діазепам («Здоров'я народу», Україна) — 0,8–8,0 мг/кг, який застосовували за 30 хв до конвульсантів. Тваринам контрольної групи вводили однакові об'єми 0,9 % розчину NaCl. Із досліду тварин виводили шляхом передозування гексеналу натрію («Дарниця», Україна) дозою 100 мг/кг.

Середньоефективну дозу (ED_{50}) та токсичну дозу (TD_{50}) розраховували за допомогою пробіт-аналізу [6]. Математичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою загальноприйнятих статистичних методів обробки медико-біологічної інформації із застосуванням критеріїв ANOVA, який супроводжувався, у разі вірогідності, критерієм Ньюмана — Кулза та критерієм Крушкала — Валліса [7]. За критерієм вірогідності брали показник $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати попередніх досліджень на моделях МЕШ і ПТЗ судом виявили, що з-поміж трьох досліджуваних сполук $M_4[Ge_2(\mu\text{-Xylar})_2(OH)_2] \times 4H_2O$, $M = Li, Na, K$ (ксигерм-1, ксигерм-2 і ксигерм-3 відповідно) виражену протисудомну активність має лише сполука ксигерм-3. Тому подальший експериментальний аналіз був проведений із використанням лише ксигерму-3. Наведені у табл. 1 дані свідчать про те, що ксигерм-3 був ефективний як у мишей, так і у щурів

Таблиця 1

Вплив ксигерму-3, карбамазепіну та вальпроєвої кислоти на максимальні електрошокові судоми у мишей та щурів, мг/кг

Сполука, препарат	Ефекти у мишей		Ефекти у щурів	
	ED_{50}	TD_{50}	ED_{50}	TD_{50}
Ксигерм-3	570 (410–584)	1740 (1500–2200)	396 (319–410)	>2000
Карбамазепін	9,2 (8,4–10,6)	49,5 (37,1–61,2)	4,8 (2,4–5,3)	21,8 (17,6–29,2)
Вальпроєва кислота	294 (480–670)	481 (420–680)	396 (370–440)	870 (716–920)

Вплив ксигерму-3 та протисудомних препаратів на поріг максимальних електрошокових судом (тонічних екстензій задніх кінцівок) і рухові порушення у мишей

Показник	Сполука, препарат						
	Ксигерм-3				Карбамазепін	Вальпроєва кислота	Діазепам
Доза, мг/кг	50,0	100,0	250,0	500,0	—	—	—
СП ₅₀ , мА	12,6 (11,0–12,8)	15,8 (14,6–16,7)	18,9 (16,0–24,0)	23,7 (21,2–26,4)	—	—	—
ДСП ₅₀ , мг/кг	174,0				1,8	72,0	2,6
ТД ₅₀ , мг/кг	1800,0 (1500,0–2500,0)				36,0 (27,0–40,0)	432,0 (390,0–483,0)	4,8 (3,8–5,9)
ЗІ (ДСП ₅₀ /ТД ₅₀)	10,3				20,0	6,0	1,8

Примітка. СП₅₀ — судомний поріг; ДСП₅₀ — доза, що підвищує судомний поріг на 50 %; ТД₅₀ — доза, що викликає порушення рухів у 50 % тварин

рів в умовах моделі МЕШ судом із застосуванням надпорогової стимуляції, яка традиційно використовується для скринінгу нових синтезованих сполук [4]. Досліди виявили, що час найбільшої ефективності цієї сполуки становив у мишей 15 хв після в/о і 10 хв після внутрішньошлуночкового (в/ш) введення, а у щурів — 10 хв після в/о введення і 30 хв після в/ш введення. За цих умов ЕД₅₀ ксигерму-3 відповідно сягала 570 (400–584) і 396 (319–410) мг/кг.

Захисний індекс (ЗІ), який визначається відношенням токсичної дози (ТД₅₀) в тесті із «стрижем, що обертається», і терапевтичної дози (ЕД₅₀) [4], дорівнював 3,1 і більше, ніж 5,1 у мишей і щурів відповідно. Показник ЗІ для ксигерму-3 (див. табл. 1) був кращим, ніж для вальпроєвої кислоти (1,6 та 2,2 у мишей і щурів відповідно), але дещо меншим, ніж для карбамазепіну (5,4 та 4,5 відповідно).

Завданням наступної серії дослідів було визначення мінімальної дози ксигерму-3, що має протисудомну дію, на моделі МЕШ судом. Наведені дані свідчать про те, що ксигерм-3 ефективно підвищував судомний поріг вже в дозі 100 мг/кг (табл. 2). Доза, що підвищує судомний поріг на 50 %, була розрахована за допомогою методу лінійної регресії [5, 6] і становила 174 мг/кг. Захисний індекс дорівнював 10,3, що істотно вище, ніж для діазепаму і вдвічі менше, ніж для карбамазепіну (див. табл. 2).

Результати дослідження ефектів ксигерму-3 на моделях судом, викликаних за допомогою хемоконвульсантів з різними механізмами судомної дії, наведені в табл. 3. Досліди виявили, що ксигерм-3 був ефективний на моделях ПТЗ судом і судом, викликаних за допомогою антагоніста ГАМК — пікротоксину у щурів. Не виявлено протисудомної активності в умовах моделей, викликаних за допомогою бікукуліну і стрихніну.

Результати експериментів виявили, що ксигерм-3 підвищував судомний поріг для різних типів судом, викликаних за допомогою в/в введення ПТЗ у мишей (табл. 4). Доза, що підви-

щує судомний поріг на 50 % перших міоклонічних здригань, у мишей сягала 384,7 мг/кг. Сполука ксигерму-3 була ефективнішою відносно судомного порога для індукції перших ге-

Таблиця 3

Вплив ксигерму-3 і стандартних протиепілептичних препаратів (ЕД₅₀, мг/кг) на судомну активність у щурів, викликану різними хемоконвульсантами

Сполука, препарат	Хемоконвульсант			
	Пентилентетразол	Пікротоксин	Бікукулін	Стрихнін
Ксигерм-3	370 (290–420)	486,7 (350–520)	>800	>800
Карбамазепін	> 72	29,2 (22,7–42,8)	>70	>70
Вальпроєва кислота	217 (175–251)	314 (200–448)	456 (340–572)	340 (310–390)

Таблиця 4

Вплив ксигерму-3 на поріг виникнення різних типів судом, викликаних внутрішньовенним введенням пентилентетразолу у мишей

Сполука	Доза, мг/кг	Судоми, с		
		Міоклонічні	Клонічні	Тонічні
Контроль	—	35,0±6,1	38,7±6,0	74,2±9,4
Ксигерм-3	100	38,3±5,0	40,2±6,5	86,6±11,0
	200	46,7± ±12,6	94,6± ±18,4*	160,0± ±14,1*
	400	63,8± ±26,5*	150,0± ±22,4*	210,0± ±16,2*
ДСП ₅₀ , мг/кг		384,7	190,0	240,0

Примітка. * — P<0,05 — вірогідні розбіжності порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА + Ньюман — Кулз тест).

нералізованих клонічних і тонічних судом — 190,0 і 240,0 мг/кг відповідно.

Таким чином, проведені дослідження виявили протисудомну активність нового біс(μ-ксиларато)дигідроксодигерманату (IV) калію (ксигерм-3), який зменшував інтенсивність судомного синдрому, маючи дозозалежний ефект на моделі МЕШ, ПТЗ та пікротоксинової моделью хімічно-викликаного судомної активності. Як відомо, ефективність протисудомних сполук на моделі МЕШ є предиктором їх дії в клінічних умовах генералізованих тоніко-клонічних судом, тимчасом як ПТЗ і пікротоксинові судоми є моделлю абсансних форм епілепсії у пацієнтів.

Разом із тим, ксигерм-3 суттєво не впливав на судоми, викликані введенням бікукуліну та стрихніну, причина чого залишається не зовсім зрозумілою та потребує подальших досліджень. Можна припустити, що ксигерм-3 не має активуючого впливу на систему гальмівного нейромедіатора гліцину, виходячи з неефективності дії на моделі з антагоністом гліцинових рецепторів — стрихніном. Водночас ефективна протисудомна дія на моделях ПТЗ і пікротоксинових судом свідчить про позитивну модулюючу дію на ГАМК-ергічну систему та конкурентну взаємодію з бенздіазепіновими рецепторами 1-го типу. Імовірно, що частково протисудомна дія ксигерму-3 пояснюється наявністю в його складі германію, протиепілептичні ефекти якого були виявлені у координаційних сполук германію з бурштиноювою кислотою (МІГУ-3) та нікотинамідом (МІГУ-5) [8; 9].

Зважаючи на те, що ксигерм-1 і ксигерм-2 не виявили вираженої протисудомної активності, саме наявністю у складі ксигерму-3 іонів калію можна пояснити модулюючий вплив цієї сполуки на судомну готовність. Сучасні дослідження приділяють важливе значення внутрішньо- та позаклітинній концентрації іонів калію в патогенезі епілепсії [10]. Синаптичне бомбардування нейронів може призводити до їх деполаризації та виходу іонів калію з клітини, що завершується інактивацією мембранного потенціалу. За цих умов постійний рівень мембранного потенціалу, що забезпечується зворотним надходженням іонів калію до клітини, може бути вирішальним фактором для генерування епілептичної активності.

Отримані дані доповнюють знання про нейрофармакологічні властивості комплексних сполук германію з біолігандами і можуть слугувати базою для подальших досліджень їх механізмів дії та створення нових ефективних нейротропних засобів. Наші модельні дослідження виконані в умовах гострих форм епілептоформної активності. Необхідно з'ясувати ефекти нової

сполуки за умов хронічної епілептичної активності, а також ЕС, що є метою подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study* / F. Canoun-Poitrine, S. Bastuji-Garin, E. Alonso [et al.] // *Epilepsia*. – 2011. – N 52 (10). – P. 1849–1856.
2. *Кресюн В. Й.* Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован // *Одеський медичний журнал*. – 2011. – № 1 (123). – С. 31–35.
3. *Комплексные соединения германия (IV) на основе 1-гидроксиэтилидендифосфоновой кислоты и их применение* / И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинко, О. С. Крыжановская [и др.] // *Вісник ОНУ. Хімія*. – 2011. – Т. 16, № 5. – С. 67–78.
4. *Хабриев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
5. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса: Астропринт, 1999. – 191 с.
6. *Прозоровский В. Б.* Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В. Б. Прозоровский // *Токсикологические вести*. – 1998. – № 1. – С. 28–32.
7. *Лапач С. Н.* Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
8. *Антоненко П. Б.* Нейротропные эффекты новых биологически активных веществ — координационных соединений германия с биолігандами: дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 / Антоненко Петр Борисович. – Одесса, 1999. – 191 с.
9. *Волошенко Д. Б.* Нейротропні ефекти координаційних сполук на основі оксіетилідендифосфонату германію з нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм (МІГУ-4, 5, 6): дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 / Волошенко Дмитро Борисович. – Одеса, 2008. – 157 с.
10. *Novel Mutation in Potassium Channel related Gene KCTD7 and Progressive Myoclonic Epilepsy* / B. Krabichler, K. Rostasy, M. Baumann [et al.] // *Ann Hum Genet*. – 2012. – Vol. 76 (4). – P. 326–331.

УДК 612.826+612.8.-009

В. А. Полясный, канд. мед. наук, доц.

АКТИВАЦИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ МЕХАНИЗМОВ МОЗГА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 612.826+612.8.-009

В. О. Полясный

АКТИВАЦІЯ АНТИОКСИДАНТНИХ МЕХАНІЗМІВ МОЗКУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Щурів-самців лінії Вістар утримували на кетогенній дієті (КД) протягом чотирьох тижнів. За цих умов спостерігалось збільшення вмісту небілкових тиолових груп у тканині гемісфер і мозочка (у 5,1 та 5,3 разу), а також підвищення вмісту білкових тиолових груп в мозочку (в 1,32 разу) порівняно з показниками у групі контролю. Застосування КД супроводжувалося зниженням вмісту фактора некрозу пухлин-альфа у тканині мозочка в 2,2 разу, а також тіобарбітурової кислоти реактивних продуктів (ТБКРП) у тканині гемісфер і мозочку в 2,0 та 1,47 разу. Під впливом КД у тканині мозку кіндлінгових щурів зменшувався вміст ТБКРП (на 65,3 %), а також дисульфідних груп — на 53,3 %, збільшувався рівень небілкових тиолових груп (на 49,4 %).

Ключові слова: кетогенна дієта, антиоксидантні механізми, тиоли, фактор некрозу пухлин-альфа, кіндлінг, судомна активність.

UDC 612.826+612.8.-009

V. A. Polyasny

ACTIVATION OF ANTIOXIDATIVE BRAIN MECHANISMS BY KETOGENIC DIET

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Male Wistar rats have been treated with ketogenic diet (KD) during four weeks. The increase of non-protein thiol groups both in hemispheres and cerebellum (by 5.1 and 5.3 times correspondently) have been noted. Thiol protein groups raised in cerebellum as well by 1.32 times when compared to intact rats (control). KD induced decrease of tumor necrosing factor alpha in cerebellum by 2.2 times as well as the decrease of thiobarbituric acid reactive products (TBARP) in hemispheres and cerebellum by 2.0 and 1.47 times. TBARP level was reduced in brain of kindled rats by 65.3%, while disulfide groups were reduced by 53.3% with KD diet. At the same time the level of protein thiol groups raised by 49.4%.

Key words: ketogenic diet, antioxidative mechanisms, thiols, tumor necrosing factor alpha, kindling, seizure activity.

Увеличение продукции свободных радикалов представляет собой существенный элемент патогенеза эпилептического синдрома [2; 5; 8; 9]. Соответственно, повышение антиоксидантного потенциала ткани головного мозга обеспечивает реализацию антиэпилептических механизмов, ограничение и подавление эпилептогенного возбуждения [1; 4]. Установлено, что активирование структур антиэпилептической системы мозга, в частности палеоцеребеллярной коры, сопровождается увеличением уровня тиоловых групп в ткани головного мозга крыс и подавлением патологически усиленного нейронального возбуждения [1].

Предполагается, что в основе противосудорожного действия кетогенной диеты (КД) может находиться повышение активности антиоксидантных механизмов [6]. С другой стороны, в основе действия КД лежат комплексные механизмы, включающие снижение функциональной активности системы провоспалительных цитокинов [10]. Ранее не проводилось исследований состояния прооксидантно-антиоксидантной системы мозга на модели

коразолового киндлинга в условиях применения КД.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей продукции перекисных соединений, состояния тиол-дисульфидной системы мозга киндлинговых крыс, а также уровня фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа) у киндлинговых животных в условиях их содержания на КД.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 180–270 г, содержавшихся в течение 12 ч в условиях смены света и темноты, со свободным доступом к воде и пище в стандартных условиях вивария ОНМедУ. Исследования проводили в соответствии с требованиями GLP и комиссии биоэтики ОНМедУ (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.).

Моделирование киндлинга осуществляли путем повторных ежедневных, на протяжении трех недель внутрибрюшинных (в/бр) введений коразола в подпороговой дозе (25,0 мг/кг) [4]. В исследовании использовали тех крыс, которые в

течение последних трех инъекций эпилептогена демонстрировали генерализованные судорожные реакции (всего 65 животных)

Кетогенная диета включала 80 % липидов, а также 3,3 % углеводов и 16,7 % белков [4]. Эффекты КД исследовали следующим образом: после завершения киндлинга в течение четырех недель животных удерживали на КД, после чего соответственно на 29-е сутки с момента начала КД вводили тестирующую дозу коразола (25,0 мг/кг, в/бр) и через 2,5 ч с момента применения эпилептогена осуществляли эвтаназию животных с последующим забором тканей для исследований. Группой контроля служили киндлинговые животные, которые в течение аналогичного срока находились в обычных условиях содержания и кормления и которым также осуществляли тестирующее введение коразола в аналогичных условиях.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали спектрофотометрическим методом [7] по уровню вторичных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП). Данные выражали в наномолях на грамм влажной ткани [7].

Уровень ФНО-альфа определяли иммуноферментным методом (ELISA). Ткань мозга быстро извлекали при 4 °С и замораживали на сухом льду. Гомогенаты готовили на холоду в фосфатном буферном растворе (5 г/мл), после чего их центрифугировали при 5000 об./мин в течение 10 мин и отбирали 100 мкл супернатанта для определения уровня цитокина, которое осуществляли с помощью селективных антител (“Biotrak”-система “Amersham Pharmacia Biotech”, Великобритания). Абсорбцию определяли спектрофотометрически при 450 нм. Точность определения составила 4,0 пг/мл. Данные выражали в пикограммах на миллиграмм влажной ткани.

Уровень тиолов осуществляли методом амперометрического титрования («Хемлаб-прибор», ТУ 25-11-364-69) с помощью азотнокислого серебра [3]. Принцип метода заключается в компенсации тиолами диффузионного электрического тока, который индуцирует Ag⁺ на поверхности платинового электрода. Для исследования небелковой фракции забирали 200 мкл супернатанта и добавляли 100 мкл 5 % метафосфоновой кислоты, после чего проводили центрифугирование при 3000 об./мин в течение 30 мин. Данные выражали в микромолях на литр гомогената.

Для статистической оценки результатов исследований применяли Mann–Whitney тест, а также метод ANOVA + Kruscal–Wallis тест.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение динамики содержания белковых тиоловых групп интактных крыс, содержав-

шихся на КД, показало незначительную тенденцию к увеличению их содержания как в ткани гемисфер, так и в ткани мозжечка в сравнении с интактными крысами — соответственно на 8,8 % (P>0,05) и 32,4 % (P<0,05; табл. 1). Со стороны дисульфидных групп отмечалась тенденция к снижению их содержания: в полушариях на 4,1 % и в мозжечке на 10,8 % (P>0,05). При этом в условиях применения КД регистрировалось достоверное, в сравнении с показателями у крыс группы контроля, увеличение содержания небелковых тиоловых групп, уровень которых в гемисферах был выше, чем в контроле, в 5,1 раза, а в ткани мозжечка – в 5,25 раза (P<0,05; см. табл. 1).

В гемисферах содержание белковых тиоловых групп и дисульфидных групп в мозжечке превышало соответствующие показатели, регистрировавшиеся в ткани гемисфер у интактных крыс в 1,6 и в 3,0 раза (P<0,05). На фоне применения КД достоверные различия сохранялись и соотношение аналогичных показателей составило соответственно 2,0 и в 2,8 раза (P<0,05; см. табл. 1).

У интактных крыс уровень ФНО-альфа в мозжечке превышал соответствующий показатель в гемисферах в 1,82 раза (P<0,05; табл. 2). Содержание ФНО-альфа в ткани гемисфер интактных животных, получавших КД, было меньше, чем в ткани мозжечка, на 25,2 % (P>0,05). В то же время в ткани мозжечка содержание ФНО-альфа уменьшалось в 2,2 раза (P<0,05; см. табл. 2).

Таблица 1

Содержание SH- и SS-групп в образцах ткани мозга в условиях применения кетогенной диеты, мкмоль/л гомогената, n=6

Вид SH- или SS-группы	Группа исследования	
	Контроль	КД
Ткань гемисфер		
Белковые SH-группы	34,2 (14,3–62,5)	37,2 (23,7–75,0)
SS-группы	12,3 (9,2–14,1)	11,8 (7,2–31,6)
Небелковые SH-группы	1,5 (1,0–2,1)	7,7 (1,8–9,5) [#]
Мозжечок		
Белковые SH-группы	55,2 (27,3–73,2)	73,1 (58,4–102,4) ^{##}
SS-группы	37,2 (19,5–59,2) [*]	33,2 (23,5–48,0) [*]
Небелковые SH-группы	1,2 (0–2,7)	6,3 (2,0–11,1) [#]

Примечание. [#] — P<0,05 в сравнении с контролем; ^{*} — P<0,05 в сравнении с данными исследований ткани гемисфер в той же группе (ANOVA + Kruscall–Wallis тест).

Таблица 2

Содержание фактора некроза опухолей-альфа в образцах ткани мозга в условиях применения кетогенной диеты, пг/мг влажной ткани

Группа	Интактные крысы (ткань гемисфер)	Киндлинг (мозжечок)
Контроль	26,47 (13,3–45,2) (n = 6)	48,3 (22,5–91,4)* (n = 7)
КД	19,8 (6,5–37,4) (n = 6)	22,1 (14,3–55,6)# (n = 6)

Примечание. * — $P < 0,05$ в сравнении с уровнем ФНО-альфа в ткани гемисфер; * — $P < 0,05$ в сравнении с данными исследований ткани гемисфер в той же группе контролем (ANOVA + Kruscall–Wallis тест).

Таблица 3

Содержание ТБКРП в образцах ткани мозга интактных крыс в условиях применения кетогенной диеты, нмоль/г

Группа	Ткань гемисфер	Мозжечок
Контроль	74,9 (32,2–102,6) (n = 7)	53,2 (28,2–63,7) (n = 6)
КД	37,1 (14,5–56,8)* (n = 7)	36,2 (24,2–71,2)* (n = 7)

Примечание. * — $P < 0,05$ — в сравнении с контролем (ANOVA + Kruscall–Wallis тест).

В условиях применения КД уровень ТБКРП в ткани гемисфер превышал таковой в ткани мозжечка интактных крыс на 40,8 % ($P > 0,05$). Содержание ТБКРП в ткани гемисфер на фоне содержания крыс на КД уменьшалось в два раза ($P < 0,05$; табл. 3), а в ткани мозжечка — в 1,47 раза в сравнении с соответствующими показателями в группе контроля ($P < 0,05$; см. табл. 3).

У крыс с коразол-индуцированным киндлингом в структурах полушарий мозга отмечалось увеличение содержания ТБКРП, которое на 75,6 % было выше показателя в группе контроля ($P < 0,05$; рис. 1). Кроме того, имело место снижение уровня небелковых тиоловых групп и увеличение уровня дисульфидных групп соответственно на 54,4 и на 33,7 % ($P < 0,05$). При содержании киндлинговых животных на КД уровень ТБКРП уменьшался на 65,3 % в сравнении с таковым у киндлинговых крыс ($P < 0,05$) и оставался более высоким, чем у интактных животных, на 10,3 % ($P > 0,05$). Содержание небелковых тиоловых групп увеличивалось и превышало их уровень в группе киндлинговых крыс на 49,4 % ($P < 0,05$). При этом их содержание было выше, чем у интактных крыс, на 15,8 % ($P > 0,05$). Уровень дисульфидных групп уменьшался на 53,3 % в сравнении с аналогичным показателем в группе киндлинговых животных ($P < 0,05$). Различия, в сравнении с группой интактных крыс, составили 19,6 % ($P < 0,05$; см. рис. 1).

Таким образом, в условиях применения КД у интактных крыс отмечается увеличение антиоксидантного потенциала ткани мозга, что проявляется в повышении уровня тиоловых белковых и небелковых групп, снижении содержания ТБКРП, а также количества дисульфидных групп. Данные эффекты отмечаются на фоне снижения уровня ФНО-альфа, содержание которого возрастает в условиях моделирования хронической эпилептизации мозга методом киндлинга, что представляет собой существенно важный патогенетический механизм эпилептического киндлингового синдрома [1; 4; 11].

Полученные результаты позволяют полагать, что реализация антиэпилептических эффектов КД осуществляется в связи со снижением активности эндогенной системы провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что действие провоспалительных цитокинов сопровождается активированием прооксидантных механизмов мозга, повышением проницаемости нейрональных мембран и развитием эпилептогенных эффектов [5; 8]. Напротив, повышение антиоксидантного потенциала, в том числе за счет тиол-дисульфидной окислительно-восстановительной системы, представляет собой механизм подавления эпилептической активности [1].

Установленное в настоящем исследовании снижение содержания ТБКРП в структурах мозга киндлинговых крыс, вызываемое КД, может быть вторичным как по отношению к эф-

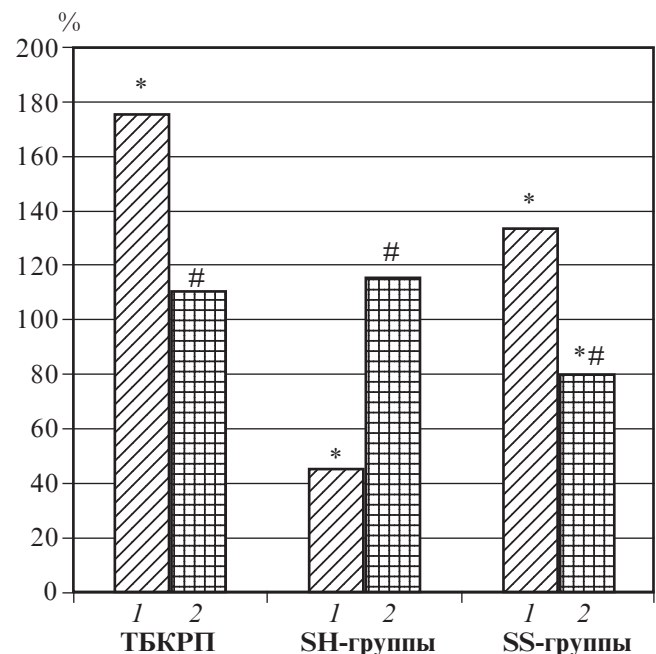


Рис. 1. Влияние кетогенной диеты на показатели про- и антиоксидантного контроля ткани мозга киндлинговых животных: 1 — киндлинг без лечения; 2 — киндлинг с применением КД; * — $P < 0,05$ в сравнении с показателем в группе интактных крыс; # — $P < 0,05$ в сравнении с показателем в группе киндлинговых животных без лечения (ANOVA + Newman–Keuls тест)

фекту снижения содержания провоспалительных цитокинов, вызываемого КД, так и по отношению к стимулируемому КД увеличению синтеза тиолсодержащих соединений в ткани мозга.

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о возможности активирования антиэпилептической системы мозга в условиях применения КД, выражающееся в увеличении продукции тиоловых соединений, снижении уровня провоспалительных цитокинов в структурах мозга интактных и киндлинговых животных. Это предположение подтверждается ранее установленными эффектами активирования палеоцереbellарной коры — составной части антиэпилептической системы мозга при ее электрической стимуляции, выразившимися в увеличении продукции тиоловых соединений в структурах мозга [1].

Выводы

1. Кетогенная диета вызывает увеличение продукции тиоловых групп, снижение дисульфидных групп в ткани мозжечка интактных животных на фоне снижения уровня фактора некроза опухолей-альфа и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой.

2. В полушариях головного мозга под влиянием КД отмечается увеличение продукции тиоловых небелковых групп и снижение содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой

3. Применение КД у киндлинговых животных вызывает снижение повышенного в связи с развитием хронического эпилептического синдрома содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, увеличение продукции небелковых тиоловых групп и снижение дисульфидных групп в ткани мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Моделирование* и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Кобелев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса : КПОГТ, 2010. – 350 с.
2. *Григорова И. А.* Изменение показателей оксидантно-антиоксидантной системы у больных с эпилептическими тонико-клоническими судорогами / И. А. Григорова, А. Р. Ескин, Л. В. Тихонова // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії.* – 2006. – № 2 (10). – С. 127–129.
3. *Соколовский В. В.* Тиосульфидное соотношение крови как показатель состояния специфической резистентности организма / В. В. Соколовский. – СПб., 1996. – 33 с.
4. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 270 с.
5. *Devi P. U.* Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researches / P. U. Devi, A. Manocha, D. Vohora // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2008. – Vol. 9, N 18. – P. 3169–3177.
6. *Ketogenic diet: effects on expression of kindled seizures and behavior in adult rats* / A. Hori, P. Tandon, G. L. Holmes, C. E. Stafstorm // *Epilepsia.* – 1997. – Vol. 38, N 7. – P. 750–758.
7. *Ohgawa H.* Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction / H. Ohgawa, N. Ohishi, K. Yagi // *Anal. Biochem.* – 1979. – Vol. 95, N 2. – P. 351–358.
8. *Role of oxidative stress in epileptic seizures* / E. J. Shin, J. H. Jeong, Y. H. Chung [et al.] // *Neurochem. Internat.* – 2011. – Vol. 59, N 2. – P. 122–137.
9. *Sharma A.* Oxidative stress after lithium – pilocarpine induced status epilepticus in mice brain / A. Sharma, R. Sandhir // *Annals of Neurosci.* – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 1–4.
10. *The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects* / J. Freeman, P. Veggiotti, G. Lanzi [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2006. – Vol. 68. – P. 145–180.
11. *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. Oleinik [et al.] // *Polish J. of Pharmacology.* – 2002. – Vol. 54. – P. 655–660.

УДК 616.1:616-006

Д. Г. Гавриченко

РОЛЬ ПРОДЛЕННОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.1:616-006

Д. Г. Гавриченко

РОЛЬ ПРОДОВЖЕНОЇ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТРОМБОГЕМОРАГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У статті висвітлено питання тромбогеморагічних ускладнень в онкогінекологічних хворих з екстирпацією матки на етапах хірургічного лікування. Досліджено 88 хворих на рак тіла матки, шийки матки і яєчників, яким була проведена екстирпація матки за період з 2008 по 2010 рр. Ви-

користання комплексної профілактики включає в себе проведення продовженої епідуральної анестезії та введення беміпарину, що дозволяє домогтися відсутності таких тромбогеморагічних ускладнень, як ТЕЛА, масивні кровотечі, скоротити кількість післяін'єкційних гематом і ТГВ і зменшити терміни стаціонарного лікування на 33,3 %.

Ключові слова: рак, тромбoproфілактика, беміпарин.

UDC 616.1:616-006

D. G. Gavrychenko

**ROLE OF PROLONGED EPIDURAL ANESTHESIA
IN THE PREVENTION OF PERIOPERATIVE THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS
IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER**

The Odessa National Medical Universite, Odessa, Ukraine

The article deals with a problem of thrombohemorrhagic complications in gynecological cancer patients having hysterectomy at the stages of surgical treatment. There were studied 88 patients with uterine body, cervical and ovarian cancers who had hysterectomy between 2008 and 2010. Using the integrated prevention involves performing prolonged epidural anesthesia and introduction of bempiparin which allows to prevent such thrombohemorrhagic complications as pulmonary embolism, massive bleeding, reduce the number of postinjection hematoma and DVT and reduce the time of hospitalization by 33.3%.

Key words: cancer, thromboprophylaxis risk, bempiparin.

Актуальность проблем, связанных с профилактикой и лечением тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, обусловлена целым рядом причин. В 1861 г., во время своей лекции, известный парижский врач Armand Trousseau представил пациента с сочетанием *phlegmasia alba dolens* и раковой кахексией. С тех пор связь между злокачественным процессом и венозным тромбозом хорошо известна и достаточно изучена. Идиопатический венозный тромбоз может быть первым проявлением злокачественной опухоли [1].

Около 50 % больных со злокачественными новообразованиями имеют исходную патологию системы гемостаза, а при прогрессировании процесса эта цифра увеличивается до 90 %. Тромбоз является второй причиной смерти у онкологических больных. Наличие злокачественной опухоли приводит к высвобождению тканевого тромбопластина и фибринолитических субстанций, а также к патологической экспрессии опухолевых прокоагулянтов, прямо повышающих активность X-фактора. Проведение цитостатической, эндокринной терапии зачастую сопровождается развитием геморрагического синдрома и тромботических осложнений. Крайне важным представляется решение проблемы тромботических осложнений у больных, оперированных по поводу злокачественной опухоли. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей встречается более чем у 60 % онкологических больных, что в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии, причем тромбоэмболия легочной артерии развивается в 3 % случаев [2; 3].

Пусковым механизмом является сочетание патологических факторов, известное под названием триады Вирхова:

- стаз;
- повреждение эндотелиальной выстилки сосуда;
- гиперкоагуляция крови.

В случаях онкологической патологии основным фактором является состояние гиперкоагуляции, обусловленное развитием самой опухоли, и связанные с этим нарушения гомеостаза. Второй по значимости фактор — стаз, предопределенный несколькими причинами. В первую очередь, это длительная иммобилизация пациентов, вызванная либо объемом и характером оперативного вмешательства, либо распространенностью процесса. Причем в развитии локального стаза немаловажную роль играет непосредственное сдавление опухолью сосудистой стенки, абдоминальная гипертензия [3; 4]. Наиболее характерен такой вид нарушения для рака тела матки со сдавливанием нижней полой вены и тромбозом глубоких вен голени.

Цель данного исследования — выявление состояния тромбоопасности, назначение адекватной схемы ее комплексной коррекции, проводимой для улучшения результатов хирургического лечения данной группы пациенток, с использованием нового метода диагностики (низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии) нарушений в системе гемостаза.

Материалы и методы исследования

Исследованы результаты хирургического лечения в гинекологическом отделении ООКБ 88 больных раком эндометрия, яичников, шейки матки, перенесших экстирпацию матки за период с 2008 по 2010 гг. Основным критерием включения пациентов в исследование стало наличие показаний для выполнения планового оперативного вмешательства. Критерии исключения: больные, страдающие обострением хронических заболеваний, инфекциями, алкоголизмом, наркоманией и принимающие лекарственные препараты, использование которых могло бы исказить гемокоагуляционные тесты. Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от выбора метода анестезии и

**Распределение больных раком матки по группам
в зависимости от методов анестезии и тромбопрофилактики**

Группа больных	Количество пациенток	Метод анестезии	Схема тромбопрофилактики
1-я	27	Внутривенная анестезия (пропофол + фентанил) с ИВЛ	НФГ по 5000 ЕД п/к 4 р/сут. через 6 ч после окончания операции в течение 10 дней
2-я	29	Внутривенная анестезия (пропофол + фентанил) с ИВЛ	НМГ — бемипарин 3500 через 6 ч после окончания операции 1 р/сут. в течение 10 дней
3-я	32	Продленная эпидуральная анестезия (бупивакаин)	НМГ — бемипарин 3500 через 6 ч после окончания операции 1 р/сут. в течение 10 дней

Примечание. НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин.

тромбопрофилактики (табл. 1). Исследуемые были рандомизированы по возрасту, сопутствующей патологии и тяжести состояния. В 1-й группе (27 пациенток) проводили тотальную внутривенную анестезию (пропофол, фентанил) с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Тромбопрофилактику выполняли НФГ 5000 ЕД; через 6 ч после окончания операции, в дальнейшем — 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Во 2-й группе (29 больных) проводили оперативное вмешательство под тотальной внутривенной анестезией (пропофол, фентанил) с интубацией трахеи и ИВЛ. С целью тромбопрофилактики использовали бемипарин 3500 через 6 ч после окончания операции, в дальнейшем — один раз в сутки в той же дозировке в течение 10 дней.

В 3-й группе (32 больных) в качестве метода анестезии применяли продленную эпидуральную анестезию бупивакаином в дозировке 50 мг для интраоперационного обезболивания и по 25 мг каждые 6 ч до извлечения катетера (катетер извлекался на следующий день). Тромбопрофилактика проводилась бемипарином 3500. Первая инъекция вводилась через 6 ч после окончания операции, в дальнейшем — один раз в сутки в той же дозировке в течение 10 дней.

Состояние гемостаза до операции и на 1-е и 5-е сутки после операции контролировалось 12 стандартными биохимическими тестами, а также новым инструментальным методом оценки функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза — низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрией (портативный анализатор реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» позволяет осуществлять контроль самых незначительных изменений агрегатного состояния крови в процессе ее свертывания, проводить вычисления амплитудных и хронометрических констант, характеризующих основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза, выявлять патологические изменения этих характеристик в целях ранней диагностики раз-

личных нарушений функционального состояния системы гемостаза) [5; 6] (табл. 2).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных, вошедших в исследование, до операции в системе гемостаза был выявлен сдвиг в сторону гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза. Об этом свидетельствовало статистически значимое ($p < 0,05$) изменение параметров гемостазиограммы: интенсивность контактной фазы коагуляции (ИКК) сократилась на 48 %; уменьшилась интенсивность коагуляционного драйва (ИКД) на 29 %, сократилось время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (Т) на 31,3 %, а фибрин-тромбоцитарная структура крови (максимальная плотность сгустка) МА увеличилась на 12,9 %. Кроме того, регистрировалось угнетение фибринолитической активности крови, что характеризовалось снижением ($p < 0,05$) интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС) на 57,1 % по сравнению с показателями нормы.

Уже в первые 24 ч у больных во всех группах наблюдались существенные сдвиги в со-

Таблица 2

Нормы показателей свертываемости крови

Показатели	Описание	Норма, $\pm\sigma$
ИКК	Интенсивность контактной фазы коагуляции	84,30 \pm 10,91
ИКД	Интенсивность коагуляционного драйва	21,15 \pm 3,70
МА, отн. ед.	Максимальная плотность сгустка (фибрин-тромбоцитарная структура крови)	525,45 \pm \pm 70,50
Т, мин	Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови)	48,50 \pm 4,25
ИРЛС	Интенсивность ретракции и лизиса сгустка	16,45 \pm 1,40

ставных звеньях системы гемостаза, причем они имели неоднозначный, разнонаправленный характер.

Отмечается достоверное увеличение (по сравнению с дооперационными показателями) таких хронометрических параметров, как ИКК, ИКД, Т, снижение МА в 1-е послеоперационные сутки во всех группах, что подтверждает эффективность антикоагулянтной терапии как НФГ, так и НМГ. Тем не менее, эти изменения являются проявлением гиперкоагуляции в коагуляционном звене гемостаза, что коррелирует с ускорением протромбиназо- и тромбинообразования. В 3-й группе больных, оперированных под ЭА и получавших бемипарин по вышеуказанной схеме, уже на 1-е послеоперационные сутки наблюдается практически нормокоагуляция, что связано с симпатическим эпидуральным блоком на протяжении первых 24 ч и системным гипокоагуляционным действием локального анестетика.

К 5-м послеоперационным суткам произошла нормализация ИКД, Т и МА во всех трех группах.

При исследовании ИКК у всех пациентов на протяжении лечения не отмечалось достоверных различий в пределах нормальных показателей. И лишь в 1-й группе наблюдалось уменьшение агрегации тромбоцитов.

Следует обратить внимание на достоверное увеличение параметра ИРЛС, которое отмечается только у больных 3-й группы, оперированных под эпидуральной анестезией. Причем динамика изменения показателя ИРЛС такова, что на 1-е сутки приходится увеличение этого показателя практически на 50 % по отношению к исходной величине. На 5-е сутки мы наблюдали незначительное снижение этого показателя, связанное с удалением эпидурального катетера в конце первых послеоперационных суток. У больных во 2-й и 3-й группах показатель ИРЛС сохранялся на умеренно сниженном уровне и лишь к 5-м суткам приблизился к норме.

Структура тромбгеморрагических осложнений по группам подтверждает необходимость использования низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии для проведения комплексной оценки гемостаза (табл. 3).

Таблица 3

Структура тромбгеморрагических осложнений

Осложнения	Группы		
	1-я	2-я	3-я
Массивные кровотечения	1	н/отм.	н/отм.
Гематомы в месте инъекций	14	4	3
ТЭЛА	1	н/отм.	н/отм.
ТГВ	4	1	н/отм.
Койко-день	10,5	7,5	7,0

Из приведенных в табл. 3 данных следует, что уменьшение количества тромбгеморрагических осложнений связано с использованием бемипарина. Так, в группах пациенток, получавших бемипарин, не наблюдалось массивных кровотечений, ТЭЛА, практически отсутствовал ТГВ, значительно уменьшено, по сравнению с 1-й группой, количество послеинъекционных гематом. На 28,5 % (во 2-й группе) и на 33,3 % (в 3-й группе) сокращена продолжительность нахождения в стационаре по отношению к 1-й группе.

Выводы

Использование низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии позволяет оперативно и достоверно оценить кинетику тромбообразования, начиная от начальной вязкости и агрегации, вплоть до образования сгустка и его фибринолиза, а также выявить гемокоагуляционные расстройства у пациентов с экстирпацией матки до, во время и после проведения оперативного вмешательства, что позволяет своевременно проводить их профилактику и лечение.

1. Бемипарин в дозировке 3500 I раз в сутки по приведенной выше схеме является эффективным и безопасным методом коррекции нарушений в системе гемостаза, тромбгеморрагических осложнений у больных с экстирпацией матки на этапах хирургического лечения.

2. Эпидуральная анестезия у данной группы больных в интраоперационном и послеоперационном периодах является не только предпочтительным методом выбора анестезии, но и методом тромбопрофилактики.

3. Использование комплексной профилактики, включающей в себя проведение продленной эпидуральной анестезии и введение бемипарина, позволяет добиться отсутствия таких тромбгеморрагических осложнений, как ТЭЛА, массивные кровотечения, сократить количество послеинъекционных гематом, ТГВ, а также уменьшить сроки стационарного лечения на 33,3 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тер-Ованесов М. Д. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М. Д. Тер-Ованесов, А. В. Маджуга // Практическая онкология. – 2001, март. – № 1 (5). – С. 25–32.

2. Рипп Е. Г. Экспресс-диагностика функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза у больных с острой кровопотерей и геморрагическим шоком / Е. Г. Рипп, В. Е. Шипаков, И. И. Тютрин ; Сибирский медицинский университет (Томск) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии : Науч.-практ. журнал. — 2003. — № 3. — С. 52–55.

3. Тарабрин О. А. Применение волювена в комплексной коррекции гемокоагуляционных расстройств у больных с острым деструктивным панкреатитом и внутрибрюшной гипертензией / О. А. Тарабрин, С. С. Щербаков, Д. Г. Гавриченко // Украинський журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаява. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 118–122.

4. Макаров О. В. Профилактика тромбоэмболических осложнений в гинекологии / О. В. Макаров, Л. А. Озолина, С. Б. Керчелаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 4 – С. 52–56.

5. Стеценко А. И. Использование анализатора реологических свойств крови АРП-01 «МЕДНОРД» в клинической

практике / А. И. Стеценко // Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови (2-й выпуск) : материалы науч.-практ. конф. – 2000. – С. 67–73.

6. Tarabrin O. New method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin, V. Suslov, V. Grubnik // Critical Care. – 2010, March. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 122.

УДК 611.013.36-007-021-092:577.21

Н. В. Котова, д-р мед. наук, проф.,
В. О. Майчук

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ЕТИОПАТОГЕНЕЗУ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ВРОДЖЕНИХ ДЕФЕКТІВ НЕВРАЛЬНОЇ ТРУБКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 611.013.36-007-021-092:577.21

Н. В. Котова, В. О. Майчук

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В обзоре источников литературы представлены имеющиеся данные об эпидемиологии, этиопатогенезе, в частности, о его молекулярно-генетических аспектах, особенностях клинического течения врожденных пороков нервной трубки, а также основные проблемы пренатальной профилактики данной патологии.

Ключевые слова: врожденные дефекты нервной трубки, этиопатогенез, профилактика.

UDC 611.013.36-007-021-092:577.21

N. V. Kotova, V. O. Maychuk

MOLECULAR AND GENETIC BASES OF ETIOPATHOGENESIS AND PROPHYLAXIS OF CONGENITAL DEFECTS OF THE NEURAL TUBE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

This review reveals epidemiology, etiopathogenesis, particularly both maternal and embryonic genetic risk factors for spina bifida, clinical features, analysis of data on variants of routine management, prenatal diagnosis and treatment of NTDs.

Key words: congenital defects of the neural tube, etiopathogenesis, prophylaxis.

Вступ

Комплекс анатомічних і функціональних придатків мальформацій спинного мозку умовно називають мієлодисплазія (*mielos* — спинний мозок, *displasia* — неправильний розвиток органів і тканин), або вроджені дефекти нервової трубки (ВДНТ). Мієлодисплазія є проявом спінального дизрафізму (*raphe* — шов), тобто порушення закриття по серединній лінії утворень мезо- і ектодермального походження в періоді раннього та пізнього онтогенезу.

Мета роботи — аналіз джерел літератури для визначення відомих молекулярно-генетичних порушень, що зумовлюють формування ВДНТ трубки, і перспективних патогенетично-обґрунтованих напрямів пренатальної та пренатальної профілактики.

Епідеміологія

За даними ВООЗ, популяційна частота вроджених вад розвитку варіює від 2,7 до 16,3 % і у середньому становить 4–6 %. В Україні що-

року народжується близько 12 000 дітей з вродженими вадами розвитку та спадковими хворобами. Одні з перших місць серед вроджених мальформацій посідають ВДНТ, що в різних популяціях становлять від 0,2 до 10 на 1000 народжених живими дітей за рік (у середньому 1 ‰). Існують значні географічні відмінності у поширеності ВДНТ на 10 000 новонароджених: 0,9 — у Канаді; 0,7 — у Франції; 7,7 — в ОАЕ; 11,7 — у країнах Південної Америки; 25–30 — у Великобританії, 199 — у північних регіонах Китаю [17]. Спинномозкова грижа, як найпоширеніша серед вад розвитку ЦНС, трапляється в 1,9 рази частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток.

Масштабне зниження показників народження дітей з ВДНТ відбулось у США за період з 30-х (2,31 на 1000 новонароджених) до 60-х років (0,77 на 1000 новонароджених) ХХ ст. Цей факт був пов'язаний із розвитком таких методів пренатальної діагностики, як ультрасонографія та скринінг рівня альфа-фетопротеїну, і, як наслідок цього, — зростання показників переривання вагітності. При цьому більшість авторів констату-

ють відсутність зниження рівня показників вроджених вад розвитку за останні роки, незважаючи на значний прогрес у галузі перинатальної діагностики та профілактики цієї патології [2].

Етіопатогенез

Центральна нервова система розвивається з первинної невральної пластинки у процесі нейруляції. На першій стадії (3–4-й тиждень вагітності) відбувається закладка первинної невральної трубки з ектодерми. Дія будь-яких тератогенних факторів на цьому етапі може призвести до формування грубої летальної вади розвитку — краніорахішизису.

Стадія вторинної нейруляції (4–7-й тиждень ембріогенезу) представлена процесами потовщення та згортання доверху країв первинної нервової пластинки — формується нервова трубка, що дає початок головному та спинному мозку. Порушення, які виникають на цьому етапі, реалізуються формуванням такої несумісної з життям вади розвитку, як аненцефалія (відсутність головного мозку).

Одночасно з цим із ендодерми формується *chorda dorsalis*, навколо якої з мезодерми закладаються два первинні зачатки хребців, у міру росту яких дужки їх закриваються. Оболонки спинного мозку розвиваються з мезодерми. Замикання дужок хребців і закриття спинномозкового каналу м'якими тканинами відбувається спочатку в серединній третині, потім у головній і в останню чергу — у нижній. Результатом затримки та порушення процесів закладки і замикання медулярної пластинки в мозкову трубку є формування вади розвитку спинного мозку — спинномозкової грижі. Наслідком наявності кісткового дефекту задньої стінки хребетного каналу та впливу підвищеного лікворного тиску в субарахноїдальному просторі є вип'ячування спинного мозку з корінцями й оболонками, що формує об'ємне утворення, частково або повністю вкрите шкірою [7].

До 80 % випадків ВДНТ мають мультифакторіальне походження, тобто для їх реалізації потрібні наявність генетичної схильності та вплив зовнішнього фактора, 10 % зумовлені хромосомними аномаліями і входять до складу численних генетичних синдромів (наприклад, синдром Арнольда — Кіарі I і II типу, трисомія за 13 та 18 парами хромосом, триплоїдія та точкові генні мутації тощо), решта 10 % спричинені дією тератогенних факторів навколишнього середовища. Виділяють такі фактори ризику ВДНТ: внутрішньоутробні інфекції, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (спонтанні аборти, мертвонародження), ГРВІ та гіпертермія в першому триместрі вагітності, низький соціально-економічний статус, ожиріння, цукровий діабет 2 типу у матері, нестача вітамінів і мікроелементів у раціоні вагітної жінки, при-

йом антиконвульсантів (карбамазепін і вальпроєва кислота), проживання у районах, забруднених пестецидами, радіонуклідами, робота на шкідливих підприємствах [1; 14]. За наявності у батьків однієї дитини з ВДНТ ризик народження другої дитини з цією ж вадою дорівнює 1 : 20–30, третьої дитини — 1 : 2. Вік матері понад 40 років або менше 19 років також поєднаний з ризиком народження дитини з ВДНТ. Численні дослідження довели важливу роль дефіциту фолієвої кислоти у генезі ВДНТ [14; 29].

Більше ніж 130 досліджень, опублікованих у 1994–2010 рр., були присвячені виявленню зв'язку між точковими мутаціями генів і виникненням ВДНТ [13]. Встановлено, що гени, які кодують фолатний цикл, відіграють особливу роль у виникненні ВДНТ. Вони контролюють складну мережу основних метаболічних реакцій, необхідних для клітинної диференціації та проліферації, таких як утилізація фолату, метаболізм метіоніну, синтез пуринів та піримідинів, синтез серину і гліцину, процеси метилування та синтезу ліпідів клітинних мембран. Формування невральної трубки активує складний синхронізований цикл молекулярних реакцій у клітинах невральної пластинки та суміжних тканинах. Аномальна активність генів, що регулюють баланс вищезазначених біологічних реакцій, може призвести до ушкодження невральної трубки на етапі формування і, як наслідок, до виникнення ВДНТ [11].

Найбільш ретельно досліджуваним геном фолатного циклу є метилентетрагідрофолат-редуктаза (*MTHFR*), мутації якого доведено асоціюються з виникненням ВДНТ у деяких популяціях [20]. Функція гена *MTHFR* полягає у відновленні 5,10-метилентетрагідрофолату до 5-метилтетрагідрофолату. Тобто *MTHFR* протеїн є каталізатором єдиної внутрішньоклітинної реакції утворення 5-метилтетрагідрофолату та головної форми фолату у плазмі, що є джерелом метильної групи в реакції реметилування гомоцистеїну та синтезу метіоніну. Більшість досліджень гена *MTHFR* були спрямовані на вивчення двох специфічних одонуклеотидних поліморфізмів (677C>T та 1298A>C) [29]. Варіант, у якому нуклеотид цитозин (C) в позиції 677 замінений на тимідин (T), позначається як мутація С677Т і призводить до заміни амінокислотного залишку аланіну на валін у сайті зв'язування фолату (Ala222Val).

Наявність мутації С677Т є доведеним фактором ризику виникнення ВДНТ в ірландській та багатьох інших популяціях. Матері з генотипом Т677Т мають на 60 % більший за середньопопуляційний ризик народження дитини з ВДНТ; 80 % дітей з ВДНТ мали генотип *MTHFR* Т677Т. У осіб, гомозиготних за даною мутацією, відзначено термолабільність *MTHFR* і зниження активності ферменту на 35 % від середнього по-

казника, і, як наслідок, зниження рівня сироваткового фолату та підвищення рівня гомоцистеїну в крові. Гомоцистеїн вільно проходить крізь фетоплацентарний бар'єр, викликає тератогенний та фетотоксичний ефекти. Доведено, що гіпергомоцистеїнемія є однією з причин розвитку *spina bifida* та аненцефалії. Не виключається також пряма нейротоксична дія підвищеного рівня гомоцистеїну на плід [12; 18; 22].

Іншим варіантом поліморфізму гена *MTHFR* є заміна нуклеотиду аденіну (A) на цитозин (C) в позиції 1298. Це приводить до заміни залишку глутаміну на залишок аланіну в регуляторному домені ферменту (Glu429Ala), що супроводжується невеликим зниженням його активності (зниження активності у гомозигот *MTHFR* приблизно до 60 % від норми).

Лише одне дослідження виявило зв'язок між мутацією *MTHFR* A1298C і ризиком виникнення ВДНТ. Також встановлено, що ця мутація суттєво не впливає на рівень гомоцистеїну та фолієвої кислоти в плазмі крові. Наявні дані про дослідження поліморфізму інших генів, що входять до фолатного циклу (*DHFR*, *MTHFD1*, *MTHFD2*, *MTR*, *MTRR*, *SHMT*, *TUYS*). Дослідження ірландської популяції з ВДНТ довело кореляційний зв'язок між поліморфізмом гена С1-тетрагідрофолатсинтази (*MTHFD1*) та розвитком даної патології [9; 15].

Виявлено, що одонуклеотидний поліморфізм С1561Т гена глутамат карбоксипептидаза II (*GCP2*) — (His475Tyr) призводить до зниження активності ферменту фоліполі- γ -глутамат карбоксипептидази і, як наслідок, знижує рівень фолату в плазмі та підвищує рівень гомоцистеїну. Суперечливі дані вказують на підвищення рівня фолату у плазмі за наявності одонуклеотидного поліморфізму С1561Т гена *GCP2* та не доводять зв'язок між цією мутацією та виникненням ВДНТ. Інші дослідження не довели роль поліморфізму С1561Т у розвитку патології. Отже, роль цього поліморфізму у патогенезі захворювання є сумнівною. Фортифікаційна форма фолату — фолієва кислота — є синтетичним моноглутаматом і не потребує фоліполі- γ -глутамат карбоксипептидази для абсорбції. Тому прекоцепційний прийом фолієвої кислоти може зменшувати прояви можливих наслідків поліморфізму гена *GCP2*.

У ході одного з досліджень була доведена наявність антитіл до α - та β -фолатних рецепторів у сироватці жінок, що мали дитину з ВДНТ. Антитіла блокують захоплення фолієвої кислоти рецепторами. Припускається, що додаткова кількість фолату може долати цей блок, отже, таким чином можна пояснити позитивний профілактичний ефект прийому фолієвої кислоти навіть за наявності антитіл до фолатних рецепторів. Ці твердження є багатообіцяючими та потребують подальших досліджень у більших популяціях.

Одонуклеотидна заміна А80G у гені *RFC-1* (reduced folate carrier) приводить до заміни гістидину на аргінін (His27Arg). Результати багатьох досліджень поліморфізму цього гена є суперечливими. G. M. Shaw et al. (2002) вказують на відсутність зв'язку між поліморфізмом А80G та ризиком розвитку *spina bifida*, проте відзначають підвищення ризику виникнення цієї патології плода у жінок, які не приймали фолієву кислоту з метою прекоцепційної профілактики. Схожі дані були отримані під час досліджень у китайській популяції. Результати вказали на підвищений ризик ВДНТ у дітей з генотипом G80G, особливо за відсутності превентивного прийому фолієвої кислоти їхніми матерями. Загалом, генотип *RFC-1* А80G може виступати в ролі фактора ризику ВДНТ, особливо за умов зниженого фолатного статусу матері, припускаючи, що додатковий прийом фолату зменшує ефект даного поліморфізму.

Фолієва кислота, що входить до складу полівітамінів і фортифікованих продуктів харчування, знаходиться у формі, яка потребує попередньої дії дигідрофолатредуктази перед тим, як вступати в клітинні процеси обміну. Є обмежені дані, що делеція 19-ї комплементарної пари основ нуклеїнових кислот у межах інтрону-1 гена *DHFR*, можливо, впливає на експресію цього гена, підвищуючи ризик народження дитини з *spina bifida*. Роль делеції 19-ї пари основ гена *DHFR* у патогенезі розвитку дефектів невральної трубки потребує подальшого вивчення.

Згідно з результатами багатьох досліджень, ген серин-гідроксиметилтрансфераза (*SHMT*), а саме поліморфізм С1420Т його цитозольної ізоформи (Leu474Phe), є мінімальним фактором ризику ВДНТ. Відомо, що процес реметилування гомоцистеїну за допомогою ферменту метіонінсинтази (*MTR*) відбувається у всіх клітинах, крім еритроцитів. Донатором метильної групи для гомоцистеїну є 5-метилтетрагідрофолат, у результаті чого утворюється метіонін та тетрагідрофолат. Фермент *MTR* потребує наявності вітаміну В₁₂ (кобаламін; cbl) як кофактора. Комплекс cbl(I)*MTR* може зв'язувати метильну групу від 5-метилтетрагідрофолату (5-methylTHF) та утворювати methylcbl(III)*MTR*. Таким чином, комплекс cbl(I)*MTR* здійснює транспорт метильної групи від 5-methylTHF у циклі реметилування гомоцистеїну. Але цей комплекс може піддаватися окисненню з утворенням неактивної форми cbl(II)*MTR*, яка, у свою чергу може бути реактивована в methylcbl(III)*MTR* за допомогою ферменту метіонінсинтазредуктази (*MTRR*) і наданої метильної групи від S-аденозилметіоніну.

Аналіз нуклеотидної послідовності кодуєчої ділянки гена *MTR* виявив наявність поліморфізму А2756G, що веде до заміни залишку аспарагінової кислоти на гліцин (Asp919Gly). Дані

щодо ролі даного поліморфізму у патогенезі ВДНТ є досить суперечливими. У деяких дослідженнях наявність G-алеля поєднувалася з підвищеним ризиком розвитку ВДНТ. Інші дослідження не доводили наявності зв'язку між поліморфізмом *MTR*-гена і ризиком виникнення дефектів нервової трубки [10; 21]. Були опубліковані дані про підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі жінок з 2756AA генотипом, але їх імовірність не була доведена результатами інших досліджень. Отже, свідчення про зв'язок між поліморфізмом гена *MTR A2756G* і рівнями гомоцистеїну та фолату у плазмі, а також про роль даного поліморфізму у генезі ВДНТ залишаються не остаточними і потребують подальшого вивчення.

Однонуклеотидний поліморфізм A66G гена метіонін-синтазредуктази *MTRR* приводить до амінокислотної заміни ізoleyцину на метіонін (Pе22Met). Доведено підвищення ризику розвитку ВДНТ при генотипі матері або дитини G66G, але тільки за умов низької плазматичної концентрації вітаміну B₁₂. Метааналіз восьми досліджень виявив підвищення ризику народження дитини з ВДНМ на 48 % за наявності у матері поліморфізму G66G *MTRR* генотипу [27; 28].

Отримано дані про значну роль у генезі ВДНТ порушення експресивності протеїнів сигнального шляху полярності плоских клітин (PCP), який бере участь у регулюванні процесів поляризованого клітинного руху (наприклад, клітинної міграції) та органного морфогенезу. Порушення експресивності протеїнів PCP шляху викликане впливом факторів зовнішнього середовища або генетичних факторів. Спроби зрозуміти генетичну основу регулювання процесів нейруляції довели важливість PCP шляху в ініціації першої фази нейруляції [19; 25].

Таким чином, зі встановленням факту, що прекоцепційний прийом фолієвої кислоти знижує ризик виникнення ВДНТ у плода на 50–70 %, і виявленням першого генетичного фактора ризику (поліморфізм C677T гена *MTHFR*) дослідження цієї патології зосередилося на вивченні мутацій генів ферментів фолатного циклу та метаболізму гомоцистеїну. Значна кількість мутацій була виявлена, але лише у частини з них доведено зв'язок з патогенезом ВДНТ. З усіх вищезазначених варіантів поліморфізму генів лише C677T *MTHFR* та A66G *MTRR* є доведеними факторами ризику розвитку ВДНТ. Враховуючи значну варіабельність поширення ВДНТ у різних країнах, доцільно продовжувати молекулярно-генетичні дослідження у великих популяціях. Визначення нових генетичних факторів ВДНТ може потребувати вивчення генів, що не належать до фолатного циклу та метаболізму гомоцистеїну, наприклад, генів PCP шляху (Frizzled (Fz); Flamingo(Fmi)/Starry-

night(Stan)/Celsr1; Strabismus(Stbm)/VanGogh (Vang)/vangl; Disheveled(Dsh/Dvl); Diego (Dgo)/Diversin) [25].

Клініка та класифікація

Аномалії розвитку хребта та спинного мозку позначені у МКХ-10 у рубриках Q05 — Q06. Прояви спінального дизрафізму поділяють на три групи, що відрізняються за анатомо-фізіологічними, клінічними проявами та за ступенем тяжкості.

Перша група — закритий спінальний дизрафізм (*spina bifida occulta*) розщеплення задніх, рідко передніх відділів хребетного стовпа, виявляється випадково у клінічно здорових дітей. Найчастіше серед цієї групи трапляються діастематомієлія, сирингомієлія, гідромієлія, синдром натягу кінцевої нитки спинного мозку, спінальні ліпоми.

Друга група — відкритий спінальний дизрафізм (*spina bifida aperta*). Ця патологія пов'язана з порушенням цілісності хребетного стовпа під час його формування і протрузією вмісту спинномозкового каналу з формуванням спинномозкової грижі. Основною локалізацією спинномозкових гриж є попереково-крижовий відділ хребта (82,5 %). У грудному відділі грижі виявляються у 10 % випадків, у шийному — у 7,5 %. Залежно від вмісту грижового мішка, вирізняють кілька форм спинномозкових гриж.

Менінгоцеле — протрузія твердої та арахноїдальної оболонки через дефект хребця. Дефект ззовні вкритий тонкою шкірою, під час пункції спадається. Наявність менінгоцеле частіше за все не супроводжується неврологічною симптоматикою, оскільки спинний мозок залишається інтактним. З прогностичної точки зору, ця форма є найбільш сприятливою.

Менінгорадикулоцеле — це вип'ячування спинномозкових корінців у грижове утворення, що сліпо у ньому закінчуються. Стінку грижового мішка утворюють арахноїдальна оболонка, фіброзна тканина, підшкірна клітковина та шкіра. Ці шари можуть бути різко стоншені або відсутні взагалі, що супроводжується ліквореєю. Клінічними проявами можуть бути периферичні паралічі та парези, трофічні розлади нижніх кінцівок.

Менінгомієлоцеле — проникнення через дефект хребців усіх елементів спинномозкового каналу, тобто оболонки, корінців і самого спинного мозку та зрощення його з внутрішньою стінкою грижового мішка. Ця форма є найбільш значущою та трапляється найчастіше, у 94 % усіх випадків *spina bifida* (без урахування випадків *spina bifida occulta*). Неврологічні прояви включають в себе парези та паралічі нижніх кінцівок, парези сфінктерів тазових резервуарів і трофічні розлади з утворенням виразок та пролежнів стоп.

Мієлоцистоцеле — досить рідкісна форма, при якій кінцевий відділ спинного мозку різко розширений за рахунок його центрального каналу, заповненого спинномозковою рідиною, що супроводжується грубими атрофічними змінами тканин спинного мозку. Незрощення хребта та м'яких тканин у сукупності з недорозвинутим спинним мозком (*rhachischiasis posterior*) є найбільш тяжкою серед вад розвитку спинного мозку. На дні дефекту, сформованого розщепленням шкіри, підлеглих тканин і заднього півкільця хребетного каналу, візуалізується смужка нервової тканини з великою кількістю судин (*area medullo-vasculosa*). Ця вада супроводжується ліквореєю. Кістозний компонент або будь-які об'ємні утворення над шкірою не характерні.

Третя група — спінальні аномалії у комбінації з тяжкими каудальними вадами розвитку хребта і попереково-крижової ділянки: термінальні мієлоцистоцеле, латеральні менінгоцеле, синдром каудальної регресії [14]. Наведена вище класифікація має умовний характер, оскільки велика кількість патологічних станів може виявлятися в комбінації.

Зв'язку між окремими факторами ризику, молекулярно-генетичними дефектами, рівнем дефіциту вітамінів у матері та виникненням певної клінічної форми ВДНТ не встановлено.

Профілактика

Враховуючи, що близько 80 % ВДНТ мають мультифакторіальне походження, основні заходи профілактики повинні бути спрямовані на запобігання впливу відомих зовнішніх факторів і на виявлення жінок дитородного віку, які мають генетичну схильність до народження дитини з ВДНТ. Прикладом запобігання ВДНТ може бути вдалий досвід низки країн, де впроваджені національні програми з фортифікування продуктів харчування фолієвою кислотою та рекомендації щодо прийому препаратів фолієвої кислоти для жінок, які планують вагітність, що привело до зниження показників народження дітей з аненцефалією на 38 %, зі *spina bifida* — на 52 %, з енцефалоцеле — на 31 % [18; 24]. Проте є дані про наявність форм ВДНТ, резистентних до великих доз фолієвої кислоти як заходу прекоцепційної профілактики. В експериментах на тваринах ізомери інозиту запобігають розвитку фолат-резистентних ВДНТ. У жінок, вагітних плодом з ВДНТ, був виявлений знижений рівень інозиту в крові. Прекоцепційний прийом препаратів міоінозиту та фолієвої кислоти вагітними жінками з високим ризиком ВДНТ (народження дитини з даною патологією в анамнезі) продемонстрував ефективність даного методу профілактики, оскільки в жодній новонародженій дитини не було виявлено ознак вроджених вад нервової трубки [16]. Для проведення цілеспрямованої профілактики доцільно визначати групу жінок з найбільш ви-

соким ризиком народження дітей з ВДНТ. Для цього у жінок з епідеміологічними факторами ризику з'ясовують причини гіпергомоцистемії, для чого проводять ДНК-діагностику спадкових дефектів ферментів, що беруть участь в обміні метіоніну та фолієвої кислоти, наприклад, *MTHFR*, за допомогою ДНК-мікрочипів порівняльної геномної гібридизації. Менш надійними показниками, за якими можна визначити групу для проведення цілеспрямованих заходів профілактики, є рівень вітамінів В₆, В₁₂, В₁ та фолієвої кислоти у сироватці крові.

Слід враховувати, що у жінок із генетичною схильністю до формування ВДНТ у плода не завжди можна виявити епідеміологічні фактори ризику. Тому виявлення популяційного ризику генних мутацій та зв'язку між генетичними і клініко-анамнестичними даними є перспективним напрямом досліджень. Формування груп ризику, створення індивідуального комплексу методів профілактики можуть знизити поширеність ВДНТ. Основні з вказаних заходів потрібно проводити на етапі планування вагітності. На відміну від цього підходу, нині вищезазначена проблема виникає лише на етапі пренатальної діагностики, що базується на сучасних методах ранньої діагностики ВДНТ у плода за допомогою біохімічних методик (дослідження рівня α-фетопротейну та ацетилхолінестерази у сироватці крові матері та навколоплідних водах), методів інтроскопії плода (ультразвукове та магнітно-резонансне дослідження). Біохімічні дослідження крові жінки та ультрасонографія є скринінговими для усіх вагітних. При виявленні ВДНТ або підозрі щодо її наявності у плода, сім'я опиняється перед необхідністю прийняття складного рішення про переривання вагітності, що супроводжується низкою біоетичних проблем.

Формування груп ризику серед жінок, у яких шанси народження дитини з ВДНТ вищі за середньопопуляційні (за наявності одного, а тим більше двох факторів ризику), надасть можливість проводити молекулярно-генетичне дослідження і оптимізувати клінічне обстеження на етапі планування вагітності та підвищити якість пренатального дослідження. Порядок ведення жінок з групи ризику включатиме: консультації лікаря-генетика, гінеколога, терапевта, ендокринолога, обстеження на групу TORCH-інфекцій методом ІФА (у разі виявлення IgG — повторний аналіз через 2 тиж. та, за потреби, ПЛР); у II триместрі — багатократний контроль рівня α-фетопротейну й ацетилхолінестерази у сироватці крові та навколоплідних водах, багаторазове ультразвукове дослідження плода, в складних випадках — магнітно-резонансне дослідження. Ультразвукове дослідження плода надає можливість вже у ранньому терміні вагітності визначити рівень локалізації грижі, її тяжкість, анатомічну форму, стан хребта, наявність гідроцефалії та поєднаних вад розвитку [6; 8]. У жінок з групи ризику та у тих, у кого

виявили сумнівні зміни при скринінгових дослідженнях, необхідно контролювати рівень гомоцистеїну в крові у II триместрі вагітності. Для диференційної діагностики різних форм гіпергомоцистеїнемії інколи використовуються навантажувальні проби з метіоніном.

Остаточне підтвердження ВДНТ у плода частіше за все є приводом пропонувати переривання вагітності. Однак слід враховувати, що сучасні методи пренатальної діагностики частіше діагностують сам факт наявності дефекту, але не завжди дають можливість уточнити його ступінь тяжкості. При цьому ступінь залучення до патологічного процесу нервових структур є визначальним для прогнозу.

Лікування

Сучасні методики оперативного лікування доповнюються мікрохірургічною технікою, що дозволяє більш ретельно виділити і видалити менингоцеле із супровідним об'ємним утворенням без ушкодження провідникового апарату спинного мозку [4].

Окремим питанням є визначення оптимальних термінів планового хірургічного втручання. Виявлення ступеня неврологічних порушень у новонароджених становить певні труднощі, у зв'язку з чим думки авторів щодо термінів оперативного лікування розділилися. З віком спинномозкова грижа збільшується, що погіршує умови для пластичного закриття дефекту, а процеси, що розвиваються у грижовому мішку, підвищують ступінь і тяжкість неврологічних порушень. Звільнення нервових корінців, навпаки, веде до відновлення функцій тазових органів і нижніх кінцівок. Так, японськими дослідниками оцінений інтелектуальний статус 12 дітей зі спинномозковими грижами в поєднанні з гідроцефалією. Кращі результати лікування отримані у дітей, які перенесли оперативне лікування на більш ранніх термінах. Раннє операційне втручання є не тільки профілактикою ускладнень з боку грижового мішка, розвитку та прогресування супровідної гідроцефалії, але й створює нормальне анатомо-фізіологічне співвідношення та сприятливі умови для правильного розвитку спинного мозку, відновлення і покращання його порушених функцій, запобігає дегенерації нервових корінців, сприяє нормальному психічному розвитку дитини, а також забезпечує добрий косметичний результат [5].

Проблемою планової хірургії є поєднання спинномозкових гриж із прогресуючою гідроцефалією, коли постає питання вибору послідовності операцій або їх суміщення з одномоментним видаленням грижового мішка і лікворешунтуванням. Оптимальним слід вважати одномоментну операцію, під час якої усувається спинномозковий дефект і нормалізується лікворний тиск. Це забезпечує профілактику підвищення інтракраніального тиску після видалення грижі, що є резервуаром підйомів тиску і

запобігає вторинній післяопераційній ліквореї, зумовленій ліквореїною гіпертензією.

Однак частіше доводиться стикатися із ситуаціями, коли одномоментне втручання неможливе (тяжкість стану, мала маса, значні розміри грижового мішка, вираженість гідроцефалії й гіпертензії). Залежно від вираженості того чи іншого компонента, що визначає стан пацієнта, а також стан грижового мішка, проводять спочатку шунтуючу операцію, а через 7–10 днів — видалення грижі або навпаки. Необхідність ургентного втручання виникає при розривах спинномозкових гриж з витіканням спинномозкової рідини (ліквореєю) чи загрози таких розривів при різкому потоншенні тканин грижового мішка. Терміновість втручання пов'язана з наявністю «відчинених воріт» для інфекції за умов ліквореї, і що раніше вона зупинена, то меншою є можливість інфікування та розвитку менингітів, менингоенцефалітів. У разі якщо лікворея триває більше 24 год, видалення спинномозкових гриж і усунення ліквореї ускладнюються гнійно-запальними процесами у 78 % випадків. Саме цим обгрунтоване проведення термінових оперативних втручань у дітей зі спинномозковою грижею, ускладненою ліквореєю, чи при загрозі її виникнення [6].

Прогноз

Спостереження за дітьми, у яких пренатально був встановлений діагноз менингомієлоцеле, підтверджують залежність між ступенем вентрикуломегалії й анатомічним рівнем дефекту за даними ультразвукової діагностики та сприятливим прогнозом у майбутньому. Найбільш сприятливий прогноз — за відсутності вентрикуломегалії та розташуванні дефекту у попереково-крижовому відділі хребта. Оперативне втручання з приводу закриття та пластики дефекту приводить до значного зниження рівня смертності, а операція шунтування при гідроцефалії дозволяє зберегти нормальний рівень інтелекту в майбутньому у більшості пацієнтів [23].

Відсутність оперативного лікування зумовлює 90–100 % смертність у віці до 1 року. Причинами смерті на другому році життя у більшості випадків є прогресуюча гідроцефалія та інфекції ЦНС. У дітей з менингомієлоцеле при подальшому спостереженні виявляються такі несприятливі наслідки: інвалідність — 80–85 %, моторні порушення — 60–70 %, гідроцефалія — 80 %, відставання у розумовому розвитку — 25–30 %, нетримання тазових резервуарів — 65–75 %.

Висновки

1. Згідно з даними про значні географічні відмінності в епідеміології ВДНТ серед багатьох країн світу та навіть між регіонами у межах однієї країни, вивчення епідеміології різних форм ВДНТ і визначення популяційного ризику у населення України є важливим завданням.

2. Вивчення розповсюдженості поліморфізму генів, що є доведеними факторами ризику ВДНТ, виявлення нових поліморфізмів генів у популяції України дозволить оптимізувати процес формування груп ризику серед жінок дітородного віку у рамках концепції профілактики ВДНТ.

3. Виявлення генетичних маркерів ризику ВДНТ у жінок надасть можливість диференційного підходу до прекоцепційної та пренатальної профілактики, ранньої діагностики й оптимізації стратегії медичного ведення, що, в свою чергу, дозволить зробити позитивний вклад у стратегію зниження показників перинатальної, неонатальної та малюкової смертності, захворюваності й інвалідності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонов О. В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития плода и новорожденных детей / О. В. Антонов, И. В. Антонова, О. В. Добаш // Детские инфекции. – 2005. – № 2. – С. 64–66.
2. Быкадорова О. Л. Характеристика показателей заболеваемости и смертности новорожденных в условиях областного перинатального центра / О. Л. Быкадорова // Сибирский консилиум. – 2004. – № 1. – С. 81–84.
3. Володин Н. Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения / Н. Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 18–23.
4. Глянецев С. П. Профессор Д. О. Отт — пионер и основоположник эндоскопической хирургии / С. П. Глянецев, В. Е. Оловянный, А. В. Федоров // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – № 2. – С. 3–8.
5. Гусева Н. Б. Обоснование комплексного лечения спастического нейрогенного мочевого пузыря у детей с миеломенингоцеле / Н. Б. Гусева, Е. Л. Вишневский, Р. О. Игнатъев // Детская хирургия. – 2005. – № 1. – С. 15–17.
6. Зозуля Ю. А. Пороки развития позвоночника и спинного мозга / Ю. А. Зозуля, Ю. А. Орлов // Здоров'я України : мед. газета. – 2003. – № 17 (78). – С. 20 ; – № 18 (79). – С. 25.
7. Исаков Ю. Ф. Хирургические болезни детского возраста : рук. для врачей / Ю. Ф. Исаков. – М., 2004. – Т. 1. – С. 140–153.
8. Русанова О. К. Проблемы пренатальной диагностики и пути их решения / О. К. Русанова // Пренатальная диагностика. – 2005. – № 2. – С. 89–93.
9. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? / N. M. van der Put, F. Gabreels, E. M. Stevens [et al.] // American Journal of Human Genetics. – 1998. – Vol. 62. – P. 1044–1051.
10. Association of MTRRA66G polymorphism (but not of MTHFR C677T and A1298C, MTR2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population / R. M. Gueant-Rodriguez, Y. Juilliere, M. Candido [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 94. – P. 510–515.
11. Beaudin A. E. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects : a mini review / A. E. Beaudin, P. J. Stover // Birth. Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2009. – Vol. 85. – P. 274–284.
12. Birth Defects Research Group Screening for new MTHFR polymorphisms and NTD risk / V. B. O'Leary, J. L. Mills, A. Parle-McDermott [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2005, Oct 1. – Vol. 138A (2). – P. 99–106.
13. Boyles A. L. Candidate gene analysis in human neural tube defects / A. L. Boyles, P. Hammock, M. C. Speer // Am. J. Med. Genet. C Semin Med. Genet. – 2005, May 15. – Vol. 135C (1). – P. 9–23.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate ; United States, 1995–1996 and 1999–2000 // Morb Mortal Wkly Rep. – 2004, May 7. – Vol. 53 (17). – P. 362–365.
15. Confirmation of the R653Q polymorphism of the tri-functional C1-synthase enzyme as a maternal risk for neural tube defects in the Irish population / A. Parle-McDermott, P. N. Kirke, J. L. Mills [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2006, Jun. – Vol. 14 (6). – P. 768–772.
16. Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy / P. Cavalli, G. Tonni, E. Grosso, C. Poggiani // Birth. Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2011, Nov. – Vol. 91 (11). – P. 962–965.
17. Exposure to Fumonisin and the Occurrence of Neural Tube Defects along the Texas–Mexico Border / S. A. Missmer, Lucina Suarez, Marilyn Felkner, Elaine Wang // Environmental Health Perspectives Journal. – 2006, Feb. – Vol. 114 (2). – P. 237–241.
18. Fortification of flour with folic acid / R. J. Berry, L. Bailey, J. Mulinare, C. Bower // Food Nutr Bull. – 2010, Mar. – Vol. 31 (1 Suppl.). – P. S22–35.
19. Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk / Ivon J. M. van der Linden, Lydia A. Afman, Sandra G. Heil, Henk J. Blom // Proceedings of the Nutrition Society. – 2006. – Vol. 65. – P. 204–215.
20. Greene N. D. Genetics of human neural tube defects / N. D. Greene, P. Stanier, A. J. Copp // Hum. Mol. Genet. – 2009, Oct. – Vol. 15, N 18 (R 2). – P. R113–129.
21. Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects / H. Zhu, N. J. Wicker, G. M. Shaw [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2003. – Vol. 78. – P. 216–221.
22. Large-scale population-based metabolic phenotyping of thirteen genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism / A. Fredriksen, K. Meyer, P. M. Ueland [et al.] // Hum. Mutat. – 2007, Sep. – Vol. 28 (9). – P. 856–865.
23. Motor profile and cognitive functioning in children with spina bifida / A. Vinck, M. W. Nijhuis-van der Sanden, N. J. Roeleveld [et al.] // Eur. J. Paediatr Neurol. – 2010, Jan. – Vol. 14 (1). – P. 86–92.
24. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada / P. de Wals, F. Tairou, M. I. van Allen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007, Jul 12. – Vol. 357 (2). – P. 135–142.
25. Roles of planar cell polarity pathways in the development of neural tube defects / Gang Wu, Xupei Huang, Yimin Hua, Dezhi Mu // Journal of Biomedical Science. – 2011. – Vol. 18. – P. 66.
26. Survival and mobility in open spina bifida: Comparison of results from the United States and the United Kingdom / Oakeshott Pippa, Gillian M. Hunt, Sally Kerry, David J. Strauss // Int. J. Disabil. Hum. Dev. – 2008. – Vol. 7 (1). – P. 101–106.
27. The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida / Ivon J. M. van der Linden, Martin den Heijer, Lydia A. Afman [et al.] // Journal of Molecular Medicine. – 2006. – Vol. 84, N 12. – P. 1047–1054.
28. Variation and expression of dihydrofolate reductase (DHFR) in relation to spina bifida / I. J. van der Linden, U. Nguyen, S. G. Heil, B. Franke // Mol. Genet. Metab. – 2007, May. – Vol. 91 (1). – P. 98–103.
29. Vieira A. R. Maternal age and neural tube defects: evidence for a greater effect in spina bifida than in anencephaly / A. R. Vieira, S. Castillo Taucher // Rev. Med. Chil. – 2005, Jan. – Vol. 133 (1). – P. 62–70.

УДК 616.5-006.6-07

І. В. Ашаніна, канд. мед. наук

ДО ПИТАННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ФОТОСТАРІННЯМ ШКІРИ ТА ПОЯВОЮ НОВОУТВОРЕНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.5-006.6-07

И. В. Ашанина

К ВОПРОСУ О ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ФОТОСТАРЕНИЕМ КОЖИ И ПОЯВЛЕНИЕМ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Проанализирована взаимосвязь, подтвержденная на молекулярном уровне, появления новообразований и процессов фотостарения в коже, на которые непосредственное влияние имеют УФ-лучи.

Ключевые слова: УФ-лучи, фотостарение, типы кожи, новообразования.

UDC 616.5-006.6-07

I. V. Ashanina

TO THE QUESTION OF INTERACTION BETWEEN SKIN PHOTO-AGING AND TUMORS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The article deals with analysis of interaction, which was confirmed on the molecular level, between tumors and skin photo-aging, which is directly affected by UV-rays.

Key words: UV-rays, skin photo-aging, types of the skin, tumors.

За сучасними науковими уявленнями, старіння шкіри є частиною загальних біологічних процесів у організмі, зумовлених не тільки генетично детермінованими порушеннями метаболізму та життєвого циклу клітини, а й фенотипічними чинниками дії довкілля, зокрема УФ-випромінювання. Останніми роками розмежовують процеси природного старіння шкіри та інволюційні зміни, в основі яких лежить чинник хронічної ультрафіолетової дії на епідерміс — так зване фотостаріння [7].

Ступінь вираження фотостаріння залежить від кумулятивної дози УФ-випромінювання, отриманого протягом життя, та типу світлочутливості шкіри людини. Розрізняють 6 конституційних фенотипів шкіри (за шкалою Фіцпатріка):

I (кельтський) — позбавлена пігменту шкіра людей з рудим волоссям і голубими очима, схильна до сонячних опіків і злоякісних новоутворень;

II (світлошкірий європейський) — світла шкіра, схильна до сонячних опіків, засмагає ледве-ледве;

III (темношкірий європейський) — смагла шкіра, райдужка — світло-коричнева, легкі опіки переходять у засмагу;

IV (середземноморський) — смагла шкіра, темно-коричневий колір очей, легко засмагає, не схильна до сонячних опіків (III та IV — меланокомпетентні типи);

V (індонезійський) — коричнева шкіра, волосся та очі темні;

VI (афро-американський) — з генетично високим ступенем захисту (V і VI — меланопротекторні типи).

Найбільш схильна до старіння та з високим ризиком розвитку новоутворень шкіра з I, II і III типами конституційної чутливості [2].

Клінічно відрізняють 4 стадії фотостаріння шкіри (за Р. Глогау):

I — 20–30 років (порушення пігментації, без ознак гіперкератозу);

II — 30–40 років (жовтуватий колір, осередки гіперкератозу, поява мімічних зморшок);

III — після 40 років (статичні зморшки, телеангіоектазії, кератоз, еластоз);

IV — після 60 років (еластоз, лентиго, зморшки, новоутворення) [3].

При природному старінні епідерміс шкіри стоншений, зменшується кількість меланоцитів і клітин Лангерганса, що є причиною крапчастого забарвлення шкіри літніх людей, знижується васкуляризація шкіри, колаген стає менш еластичним, зменшується кількість гіалуринової кислоти, що призводить до зневоднення шкіри.

Дегенеративні процеси, пов'язані з дією УФ-випромінювання, яке сягає глибинних шарів дерми (довжина хвилі від 320 до 400 нм) і зумовлює гіперпроліферацію епідермісу, що потім призводить до атрофічних змін. Під дією УФ-променів у шкірі тривалий час зберігається запальний інфільтрат, який є резервуаром протейназ — колагенази й еластази, що зумовлює структурну дегенерацію колагену, також виникають генетичні мутації, внаслідок постійної активації клітини не встигають остаточно дозріти, починають спонтанно ділитися [7].

За даними російських учених, при дослідженні біопсійного матеріалу 20 пухлин шкіри (10 випадків метатипічного раку і 10 випадків ба-

зально-клітинного раку шкіри), що розвинувся на тлі III–IV стадії фотостаріння шкіри, було встановлено наявність експресії антигенів Ki67, які в нормі мають досить нетривалий період життя (не більше 1,5 год) і не нагромаджуються в клітині, що перебуває у спокою.

Фізіологічна проліферативна активність кератиноцитів поступово знижується, однак хронічна дія УФ-випромінювання стимулює збільшення базальних кератиноцитів, які експресують цей антиген. Доля клітин з індукованим УФ-випромінюванням ушкодженням ДНК залежить від апоптозу — процесу елімінації запрограмованої загибелі клітин, що має захисно-адаптивний характер. Ступінь схильності клітин до апоптозу зумовлена антионкогеном P53, цей білок з'являється тільки після дії на шкіру ушкоджувального фактора і зазнає мутації, порушується процес апоптозу, що ініціює канцерогенез [4; 5].

Факторами, що призводять до дефектів ДНК, є також вільні радикали та інші активні форми кисню (АФК). Клітини отримують енергію за рахунок окиснення, сформовані внаслідок окиснення АФК вступають у реакцію з білками, ліпідами, ДНК тощо, ушкоджуючи клітини і наближаючи їхню загибель. Особливо багато АФК у клітинах, які зазнають дії УФ-випромінювання, що призводить до стимуляції «зшивань» колагенових волокон — зменшення еластичності — фотостаріння — проліферації (гіперкератозу) — атрофії — атипії — появи новоутворень. Шкіра, яка старіє, більш схильна до появи новоутворень, серед яких:

— себорейний кератоз (доброякісна пухлина, розвивається з епідермісу в середньому та похилому віці, локалізація — різноманітна);

— сонячний кератоз (передракове епітеліальне ушкодження шкіри на відкритих ділянках, частіше у літніх людей з I, II та III типами шкіри);

— стареча ангиома (доброякісна судинна пухлина);

— базально-клітинний рак (злаякісна епітеліальна пухлина, характеризується місцевоінвазивним ростом і вкрай рідким метастазуванням, на його частку припадає 45–90 % усіх злаякісних епітеліальних пухлин шкіри);

— меланома (злаякісна пігментна пухлина, характеризується швидким інвазійним ростом і швидким метастазуванням) [1].

За опитуваннями ВООЗ, у 2002 р. 80 % населення усвідомлюють шкоду від УФ-випромінювання на шкіру, але не вживають заходів щодо її захисту. При цьому не всі визнають, що УФ-промені належать до постійно діючих факторів (а не тільки вдень). Доза УФ-променів, отримана внаслідок відбивання світла піском, водою, і особливо снігом, може бути вищою, ніж інтенсивність прямих сонячних УФ-променів.

Далека складова УФ-спектра (100–200 нм) поглинається атмосферою, а близька (280–380 нм) за її дією на живі організми ділиться на три частини:

1. УФ-промені з довжиною хвилі 315–380 нм вільно проходять крізь рогівку і відфільтровуються кришталіком.

2. УФ-промені з довжиною хвилі 280–315 нм затримуються рогівкою і викликають захисну реакцію шкіри у вигляді засмаги (але можуть провокувати розвиток дерматозів).

3. УФ-промені з довжиною хвилі 200–280 нм мають найсильнішу дію, але відфільтровуються озоновим шаром атмосфери.

УФ-випромінювання є загально визнаним світовою наукою чинником, що ініціює розвиток фотодерматозів і провокує розвиток передракових і злаякісних пухлин шкіри. Основна причина раку шкіри — не час перебування під сонцем, а інтенсивність і різкість опромінювання шкіри УФ-променями. Якщо щодня шкіра отримуватиме рівномірно ультрафіолет, то це безпечніше, ніж отримати ту ж саму кількість ультрафіолету одночасно, разово — під час вихідних або відпустки.

Отже, сонячні опіки слід розглядати не як тимчасову неприємність. Захист шкіри, особливо в умовах Півдня України, має бути постійним. Слід уникати перебування під сонцем у пікові години сонячної активності, використовувати фотопротекторні засоби з фактором захисту 30+, у разі зміни кліматичної зони на більш екваторіальну фотопротектори мають бути з максимальною інтенсивністю (SPF не менше 50) [6].

Усе вищесказане демонструє готовність шкіри до безперервної пухлинної прогресії в умовах неконтрольованої сонячної інсоляції протягом усього життя. Необхідно розвивати культуру застосування фотопротекторів, формувати правильне ставлення до сонячних променів, засмаги під час відпусток, особливо це стосується дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Европейское* руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А. Д. Кацамба, Т. М. Лотти. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 724 с.
2. *Вульф К.* Фотодерматозы и лучевой дерматит — Дерматология по Томасу Фицпатрику : Атлас-справочник / К. Вульф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд ; пер. с англ. — Второе рус. изд. — М. : Практика, 2007.
3. *Чайковская Е.* Фотостарение и биологическое старение кожи / Е. Чайковская, Е. Губанова // Рус. изд. Нувель Эстетик. — 2003. — № 4. — С. 44–50.
4. *Снарская Е. С.* Развитие множественных опухолей различного генеза в процессе фотостарения кожи / Е. С. Снарская, А. И. Борисова, Н. А. Чанглян // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2011. — № 4. — С. 13–18.
5. *Снарская Е. С.* Молекулярные исследования в оценке фотостарения и новообразований кожи / Е. С. Снарская // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2009. — № 6. — С. 7–10.
6. *Снарская Е. С.* Фотостарение кожи: современные аспекты / Е. С. Снарская // Вестник дерматологии и венерологии. — 2011. — № 2. — С. 98–105.
7. *Юдін М. А.* Сучасне уявлення про інволюційні зміни в шкірі / М. А. Юдін // Український журнал дерматовенерологічної косметології. — 2008. — № 4 (31). — С. 7–11.

УДК 575.17

О. І. Захарчук, д-р мед. наук, доц.,

О. В. Пішак, д-р мед. наук, проф.,

М. І. Кривчанська,

Л. О. Кадельник,

В. Г. Хоменко, канд. мед. наук, доц.

ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕАЛОГІЧНОГО МЕТОДУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ РОЗВИТКУ АНТРОПОГЕНЕТИКИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 575.17

А. И. Захарчук, О. В. Пышак, М. И. Кривчанская, Л. А. Кадельник, В. Г. Хоменко

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА

НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ АНТРОПОГЕНЕТИКИ

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Современная клиническая медицина не может обойтись без генетических методов. Чем глубже анализируется природа наследственности человека, тем больше это реализуется в методах диагностики, лечения и профилактики болезней. Для изучения наследственных признаков человека используют методы: генеалогический, цитогенетический, популяционно-статистический, дерматоглифический, иммунологический, биохимический, ДНК-анализ, онтогенетический, гибридизации соматических клеток, моделирования и т. д. Основным методом генетического анализа человека остается составление и изучение родословной — генеалогический метод, предложенный в конце XIX в. Ф. Гальтоном.

Ключевые слова: методы генетики, генеалогическое дерево, родословная, генетический анамнез, наследственные болезни, медико-генетическое консультирование.

UDC 575.17

O. I. Zaharchuk, O. V. Pishak, M. I. Kryvchans'ka, L. O. Kadelnyk, V. G. Khomenko

IMPORTANCE OF A PEDIGREE METHOD AT MODERN STAGE

OF ANTHROPOGENETICS DEVELOPMENT

The Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The modern clinical medicine needs genetic methods. The deeper we analyze the human heredity, the more we use it in methods of diagnostics, treatment and prevention of diseases. Different methods are used for analysis of human genetic traits: pedigree analysis, cytogenetic method, statistical, dermatoglyphic, immunologic, biochemical, DNA-analysis, ontogenetic, method of somatic cell hybridization, modeling method etc. The pedigree analysis, proposed by F. Galton in XIX century, remains one of the main methods in human genetics.

Key words: methods of genetics, pedigree tree, pedigree, genetic anamnesis, hereditary diseases, medical-genetic consultation.

Вступ

Безцінним надбанням для родини є знання своїх коренів. Не кожна людина знає своїх далеких пращурів. У наших предків не було можливості або бажання складати генеалогічне дерево. Втім, історичні дані свідчать про те, що титуловані родини ретельно досліджували та зберігали відомості про своє родинне дерево. Тому важливо забезпечувати своїх нащадків усією потрібною їм інформацією. Допоможе у цьому генеалогічне дерево родини. Варто поповнювати інформацію, що зберігається в сімейному архіві або в пам'яті родичів, у вигляді родинного дерева, сімейних альбомів тощо.

Генеалогічне дерево родини — потужна і складна програма з генеалогії, розроблена з метою полегшити збирання, демонстрацію й організацію інформації про історію певної родини. Це засіб збереження кожного кроку в історії родини, що має виняткове значення при клінічному обстеженні хворих, з'ясуванні відомостей про історію життя (*anamnesis vitae*) та хвороби (*anamnesis morbi*).

Генеалогічний метод ґрунтується на вивченні успадкування ознак у родинах протягом низки поколінь. Метод дозволяє з'ясувати, чи успадковується дана ознака і як вона успадковується, простежити розщеплення ознак у нащадків, що спричиняє певні відхилення в організмі. Існують уроджені форми рецесивної глухоти і шизофренії. За рецесивним типом успадковуються тяжкі захворювання обміну речовин: цукровий діабет і фенілкетонурія. За допомогою цього методу виявлені шкідливі наслідки близькосторідних шлюбів, які особливо яскраво проявляються при гомозиготності одного й того ж патологічного рецесивного алеля. У споріднених шлюбах імовірність народження дітей зі спадковими хворобами та рання дитяча смертність у десятки і навіть сотні разів перевищує середню [5; 8].

Генеалогічний метод часто використовується у ревматології, дерматології, гематології та інших галузях медицини. У родоводах простежуються прояви патологічних ознак за допомогою прийомів клінічного обстеження із зазначенням типу родинних зв'язків між членами сі-

мей. Наприклад, доведено, що приблизно 200 захворювань шкірних покривів мають генетичну природу, — це становить десяту частину всіх вивчених на даний момент захворювань шкіри. Варто зазначити, що більшість із них є великою рідкістю і лише поодинокі хвороби більш-менш поширені серед новонароджених дітей. Характер патології генів при захворюваннях шкіри спадкової природи може бути дуже різним, цим обумовлений той факт, що будь-якої чіткої класифікації щодо даного класу недуг дотепер не існує. Вельми доцільним і всебічним вважається розподіл усіх цих патологій на дві основні великі групи: 1) ті, що виникли внаслідок мутацій у соматичних клітинах тіла; 2) ті, що виникли внаслідок мутацій у статевих клітинах (сперматозоїди та яйцеклітини). Більшість спадкових захворювань шкіри належить саме до другої групи, коли здебільшого уражається або тільки жіноча, або тільки чоловіча хромосома при збереженні основного хромосомного набору. Це зумовлює, у свою чергу, спадковий характер передачі патології, коли в основному хворіють особи тільки жіночої або чоловічої статі. У деяких випадках прояв самої мутації буває надзвичайно складно встановити. Це пов'язано з тим, що на розвиток хвороби часом істотно впливають не тільки спадкові механізми, а й численні фактори навколишнього середовища, які в даному разі діють поєднано. Крім того, патологічний ген може проявляти себе далеко не в усіх уражених осіб. Іноді ж для розвитку патології необхідне поєднання в одній клітині кількох уражених хромосом. У результаті носій патологічного гена може бути абсолютно здоровою людиною, якщо він живе у сприятливих умовах. Таке різноманіття етіопатогенетичних факторів призводить до певних труднощів при встановленні діагнозу та визначенні причини захворювання. Виявлення найбільш тонких причин генетичних збоїв є завданням спеціалізованих генетичних центрів. До спадкових захворювань шкіри належать: колагенози, дерматити, екзема, нейродерматози, хейліт, псоріаз, червоний плоский лишай, міхуровий дерматоз, еритема, патологія судин шкіри, ретикульоз шкіри, себорея, хвороби волосся, порушення пігментації шкіри, тропічні й онкологічні захворювання шкіри, хвороби шкіри через порушення обміну речовин в організмі, атрофію шкіри [6].

Генеалогічний метод використовується для встановлення типу успадкування хвороби або окремої ознаки, оцінки ризику прояву патології при медико-генетичному консультуванні. У генеалогічному методі можна виділити два етапи — етап складання родоводів і етап використання генеалогічних даних для генетичного аналізу [3].

Складання родоводу розпочинають з особи (пацієнта), яка обстежується вперше, її називають пробандом. Зазвичай це буває хворий або індивідуум, у якого є прояви досліджуваної ознаки (але це не обов'язково). Родовід має містити короткі відомості про кожного члена

сім'ї з вказівкою на його спорідненість із пробандом. Родовід представляють графічно, використовуючи стандартні позначення. Покоління вказують римськими цифрами зверху вниз і ставлять їх зліва від родоводу. Арабськими цифрами позначають індивідів одного покоління послідовно зліва направо, при цьому брати і сестри, або сибси, розташовуються в порядку дати їх народження. Усі члени родоводу одного покоління розташовуються чітко в один ряд і мають свій шифр [3; 5].

За даними прояву хвороби у членів родоводу за допомогою спеціальних методів генетико-математичного аналізу визначається ймовірність спадкового характеру захворювання. Якщо з'ясовано, що патологія має генетичну природу, то на наступному етапі виявляють тип успадкування. Слід звернути увагу на те, що тип успадкування встановлюється не за одним, а за групою родоводів. Детальний опис родоводу має значення для оцінки ризику патології у конкретного члена тієї чи іншої родини, тобто при проведенні медико-генетичного консультування.

При вивченні відмінностей між індивідами за будь-якою ознакою виникає питання про причинні фактори таких відмінностей. Тому в генетиці внутрішньої медицини використовується метод оцінки співвідносності часток генетичних і середовищних факторів у міжіндивідуальні відмінності за схильністю до того чи іншого захворювання. Цей метод ґрунтується на припущенні, що фенотипове (те, що спостерігається) значення ознаки у кожного індивіда є результатом впливу як генотипу, так і тих умов середовища, у яких відбувається його розвиток. Однак у конкретної людини визначити це практично неможливо, тому запропоновані відповідні узагальнені показники для всіх людей, що дозволяють потім у середньому визначити співвідношення генетичного та середовищного впливу на окремого індивіда. Це завдання вирішується на основі запровадження такого статистичного показника, як дисперсія ознаки, який у генетиці називають фенотиповою дисперсією (V_p) [10].

Фенотипова дисперсія може бути представлена у вигляді суми двох дисперсій, одна з яких характеризує різноманітність, спричинену впливом генетичних факторів (V_G), а друга — впливом середовищних факторів (V_E):

$$V_p = V_G + V_E.$$

З наведеними показниками пов'язані такі поняття, як «генетичне різноманіття» (G):

$$G = V_G : V_p$$

і «середовищне різноманіття» (E):

$$E = V_E : V_p.$$

У зазначених формулах символи позначають перші букви англійських слів: V — варіанса (variance), P — фенотипова (phenotypic), G — генетична (genetic), E — середовищна (environmental).

У багатьох випадках значний інтерес становить не тільки загальна оцінка ролі генетичних і середовищних факторів, а й окремі компоненти дисперсії, зумовлені такими факторами.

У генетичній складовій зазвичай виділяють компоненту, яка характеризує вплив окремих алелів генів (GA), — адитивну (additive) генетичну компоненту, або коефіцієнт успадкування (h^2), і вплив пар алелів, який характеризує внутрішньолокусну взаємодію, — домінуючу (dominant) генетичну компоненту (GD).

Середовищна компонента дисперсії також може бути представлена у вигляді кількох складових, або компонент. Перш за все виділяють компоненту дисперсії, зумовлену впливом середовища, яка діє подібним чином на групу індивідів. Це вплив так званих систематичних (common) середовищних факторів (Ec), які, у свою чергу, можуть бути поділені також на окремі типи. Інша група ефектів середовищних факторів характеризується тим, що вони діють на індивіда випадковим чином; компонента середовищної дисперсії позначається E_w .

Розглянуті показники генетичної та середовищної детермінації, становлять найважливішу частину генетичного аналізу в клініці, однак не відповідають повною мірою на питання про вплив генетичних і середовищних факторів на прояви ознаки у конкретної людини. Так, якщо встановлено, що різноманітність ознаки зумовлена переважно генетичними факторами, то це вказує на існування генетичних механізмів детермінації захворювання або ознаки, а зворотне твердження не завжди вірне. Наприклад, якщо група обстежених представлена індивідами з одним і тим же генотипом, то не буде генотипового різноманіття, і відповідно показник успадкування дорівнюватиме 0. Таким чином, показник генетичної детермінації відображає вплив генетичних факторів на міжіндивідуальну різноманітність, а не взагалі на наявність генетичних механізмів детермінації ознаки. Коефіцієнти успадкування характеризують популяцію і для одного і того ж захворювання або ознаки вони можуть мати різні значення залежно від конкретних відмінностей у структурі популяцій, наприклад, залежно від відмінностей у частотах генотипів.

У генетиці психічних хвороб основним підходом до оцінки впливу генетичних і середовищних факторів на міжіндивідуальні відмінності є аналіз кореляцій між родичами. Способи обчислення коефіцієнтів залежать від характеру розподілу фенотипових значень аналізованих ознак (кількісні, альтернативні номінально-дихотомічні або квазібезперервні) і типу родичів [2].

На основі концепції ідентичності генів за походженням встановлено співвідношення генетичних компонент дисперсії у кореляції між родичами. Коефіцієнт кореляції між родичами першого ступеня спорідненості за схильністю до шизофренії, за останніми даними, дорівнює 0,35, і відповідно коефіцієнт успадкування схильності до шизофренії доволі високий — 70 %.

Результати досліджень з генетичної детермінації щодо схильності до епілепсії при використанні різних критеріїв визначення фенотипу «епілепсія» також указують на високу ймовірність успадкування цього захворювання (50–78 %). Високий коефіцієнт успадкування отримано щодо схильності до афективних психозів (70 %). При цьому внесок генетичних факторів щодо схильності до маніакально-депресивного психозу дорівнює 76 %, а до депресії — 46 %.

У загальній генетиці накопичені факти, що свідчать про вплив статі на успадкування тієї чи іншої хвороби або ознаки. Мова йде про певну неоднозначність участі жіночих і чоловічих гамет у формуванні зиготи й організму в цілому. Ці відмінності пояснюються різною кількістю цитоплазми в яйцеклітині та сперматозоїді. В останньому її менше, що і визначає, за низкою ознак, більший вплив матері, тобто більша схожість нащадків з матір'ю (матроклінія), ніж з батьком. Вважають, що в основі цього впливу лежать такі причини: 1) передача через цитоплазму різних симбіонтів клітини (часто вірусів), які здатні до редуплікування і внаслідок цього імітують цитоплазматичну спадковість; 2) випадковість і нерівномірність розподілу цитоплазматичних елементів, пов'язаних зі спадковими структурами (мітохондрії, центріолі) між дочірніми клітинами; 3) особливостями самої цитоплазми, які можуть виникнути як під впливом зовнішнього середовища (середовищна предетермінація), так і під впливом генотипу матері (генотипова предетермінація).

З розглянутими явищами пов'язане поширене поняття «материнський ефект». Генотипова предетермінація по суті є класичним визначенням материнського ефекту. Характерною особливістю такого ефекту є те, що він зумовлений дією ядерних генів матері, які змінюють цитоплазму яйцеклітини до запліднення. У результаті нащадки розвиваються відповідно до генотипу матері. Імовірно, це пояснюється тим, що в яйцеклітині нагромаджується значна кількість мРНК, яка використовується у розвитку зиготи. При психічних захворюваннях ситуація ускладнюється тим, що схожість дітей з матір'ю може бути зумовлена також внутрішньоутробним і постнатальним середовищем. Тому всі причини матроклінії можна об'єднати в поняття «материнський ефект» в широкому розумінні слова. Наприклад, є дані про вплив матері на вік початку хвороби Гентингтона. Згідно з цими даними, пізній початок хвороби трапляється при захворюванні матері вдвічі частіше, ніж при захворюванні батька. Показано також, що діти хворих на епілепсію матерів у 1,5–2 рази частіше хворіють на епілепсію, ніж діти хворого батька. Складність оцінки материнського ефекту зумовлена також тим, що різниця між родичами може бути зумовлена й ефектом генів, розташованих у X-хромосомі, тобто з урахуванням статі.

Конкретні механізми материнського ефекту для кожного випадку можуть бути різними і потребують спеціального дослідження. Одним із

таких механізмів може бути гетерозиготність матері за алелем, вплив якого позначається на прояві у дитини ознаки у вигляді фенкопії. Прикладом такого механізму може служити ураження мозку у плодів гетерозиготних жінок за геном фенілкетонурії (ФКУ). Результати досліджень свідчать про те, що приблизно у 25 % сибсів пробандів із ФКУ є церебральна патологія, яка пояснюється внутрішньоутробною гіперфенілаланінемією та зумовлена ефектом гетерозиготності матері. У даному разі знання механізму материнського ефекту дозволяє здійснити спеціальні профілактичні заходи щодо запобігання ураженню дітей гетерозиготних матерів.

Одним із варіантів клінічно-генеалогічного методу є обстеження прийомних дітей. В основі цього методу лежить та обставина, що діти, які виростили у родинах прийомних батьків, мають гени своїх біологічних батьків, а вплив середовища визначається умовами, у яких живуть прийомні батьки, тому можна визначити внесок не тільки генетичних факторів у розвиток захворювання, але й середовищних (зокрема умов проживання, виховання у сім'ях та ін.) Так, дослідження, виконані з урахуванням сучасних методичних вимог на великій вибірці прийомних дітей, матері яких хворіли на шизофренію, і у контрольній групі матерів, свідчать про переважаючий внесок генетичних факторів у розвиток хвороби. Коефіцієнт успадкування, обчислений за цими даними, дорівнював 70 %.

Вплив родинного середовища на схильність до прояву захворювання відповідно до даного методу також може бути визначено, якщо забезпечено порівняння таких груп: діти хворих батьків, виховані психічно здоровими прийомними батьками; діти психічно здорових батьків, виховані психічно хворими прийомними батьками; діти, у яких рідні та прийомні батьки психічно здорові. Так, подвоєна кореляція за схильністю до прояву недуги в дітей, біологічні батьки яких хворі, а прийомні здорові, дасть змогу визначити величину внеску генетичних факторів у схильність до захворювання. Кореляція за схильністю до прояву захворювання для дітей, біологічні батьки яких здорові, а прийомні хворі, свідчить про вплив постнатального середовища на схильність до хвороби. Вплив внутрішньоутробного середовища на схильність до захворювання може бути отримана за допомогою пар батьки-діти у родинах, де прийомні батьки здорові, а біологічні — хворі.

З огляду на можливу роль генів, розташованих у Х-хромосомі, оцінка впливу внутрішньоутробних факторів дорівнює різниці між кореляціями мати-син і батько-дочка. Оцінка материнського ефекту на схильність до прояву психічної патології може бути одержана також при вивченні напівсибсів, тобто дітей, один із батьків яких є спільним, а другий — ні. Розрізняють напівсибсів, у яких мати одна, а батьки різні, і напівсибсів, у яких батько один, а матері різні.

Порівняння груп напівсибсів зі спільними матір'ю або батьком, з наявністю або відсутністю у батьків психічної патології дозволяє визначити вплив внутрішньоутробних факторів на виникнення психічної патології у дітей. Враховуючи можливий ефект Х-хромосоми, таку оцінку можна отримати як різницю між кореляціями напівсибсів чоловіків по материнській і напівсибсів чоловіків по батьківській лінії, коли відповідно мати і батько хворі [17].

Зазначені прийоми досить прості й дозволяють оцінити перспективність подальших спеціально організованих генеалогічних досліджень із вивчення ролі материнського ефекту у фенотипових проявах ознаки [5; 8].

Сьогодні існує тісний зв'язок між генеалогічним методом антропогенетики та сучасними методами молекулярно-генетичних досліджень, зокрема ДНК-аналізом, в основі якого лежить метод ПЛР-діагностики. Набуває інтенсивного розвитку новий напрям антропогенетики — ДНК-генеалогія [2].

ДНК-генеалогія, ґрунтуючись на дослідженнях популяційної генетики, виходить за межі традиційної генеалогії, охоплюючи історію, антропологію, археологію, лінгвістику і навіть молекулярну біологію. Саме поєднання академічних наук змушує звернути пильну увагу на цей різновид генеалогії. ДНК-генеалогія використовує ДНК-тести спільно з традиційними генеалогічними методами дослідження [9; 18]. Зазвичай успіх традиційних методів цілком залежить від збереження і наявності документів (наприклад переписних). Кожна людина несе в собі свого роду «біологічний документ», який неможливо загубити, — це її ДНК. Методи генетичної генеалогії дозволяють отримати доступ до тієї частини ДНК, яка передається незмінно від батька до сина по прямій чоловічій лінії — Y-хромосомі й від матері до сина або дочки (і далі — тільки по жіночій лінії — бабуся-мати-дочка) [4; 14; 16]. Тепер немає причини боятися здавати кров, бо вона не потрібна. ДНК-тестування — це дослідження буквально епітелію, тобто мазка з внутрішньої сторони щоки [3].

ДНК-генеалогічні тести для чоловіків і жінок, у цілому, «домальовують» карту всесвітньої історії людства від моменту (і місця) міграцій перших людей сучасного виду і до наших днів, а також визначають місцезнаходження кожної людини на загальному генетико-генеалогічному дереві. Результати ДНК-генеалогічних досліджень показують, наскільки всі ми взаємопов'язані, руйнуючи основу расистських і націоналістичних теорій і тим самим дозволяючи нам розширити свій родовід до доісторичного минулого, простеживши шлях предків з місця проживання до батьківського дому [13; 19].

Найпопулярнішим є ДНК-тест Y-хромосоми, який дозволяє, наприклад, двом чоловікам визначити, чи поділяють вони спільного предка по чоловічій лінії чи ні [1; 7; 11; 12].

ДНК-генеалогією цікавляться люди, яким не байдужа історія своєї родини, генеалогія, ан-

тропология, історія тощо. ДНК-генеалогія «відкриває двері» у дивовижний світ далеких предків тим, кого документальні пошуки в архівах завели у глухий кут; усім, хто з певних причин не знає своїх батьків (дитина з дитбудинку, прийомні діти); хто шукає родинні зв'язки серед групи людей, у тому числі серед тих, хто має однакове прізвище, і тих, кого цікавить власний «етнопортрет» [15; 18].

ДНК-тести — не просто допомога в генеалогічних дослідженнях. Це — сучасний прогресивний метод, який генеалоги можуть використовувати для того, щоб встановити або спростувати родинні зв'язки між кількома людьми.

Застосування ДНК-генеалогічних тестів спрямоване на створення сприятливої атмосфери розвитку і популяризації ДНК-генеалогії в Україні, на збільшення кількості людей, які цікавляться генетичною історією свого роду, на розвиток генеалогії у цілому.

Висновки

Метод генетичного аналізу (складання родоводів) — найуніверсальніший при вивченні спадковості людини, він дозволяє встановити у пацієнтів спадковий характер ознаки, тип успадкування і пенетрантність алеля, характер зчеплення генів, інтенсивність мутаційного процесу, розшифрувати механізми взаємодії генів. Генеалогічний метод широко застосовують при медико-генетичному консультуванні. Слід пам'ятати: недостатньо обмежуватися лише опитуванням родичів — тільки повне клінічне, позаклінічне або спеціальне генетичне обстеження дасть змогу передбачити спадкове захворювання у родині.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Адамов Д. С.* Практические методы определения возраста больших выборок STR гаплотипов Y-хромосомы / Д. С. Адамов, А. А. Клесов // Вестник Российской академии ДНК-генеалогии. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 422–442.
2. *Клесов А. А.* Основные положения ДНК-генеалогии (Y-хромосома), скорости мутаций, их калибровка и примеры / А. А. Клесов // Вестник Российской академии наук. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 252–348.
3. *Тетушкин Е. Я.* Генетическая генеалогия: история и методология / Е. Я. Тетушкин // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 5. – С. 581–596.
4. *Athey T. W.* Haplogroup prediction from Y-STR values using a Bayesian-allele-frequency approach / T. W. Athey // J. Genetic Genealogy. – 2006. – Vol. 2. – P. 34–39.
5. *Brown K.* Tangled roots? Genetics meet genealogy / K. Brown // Science. – 2002. – Vol. 295. – P. 1634–1635.
6. *Chandler J. F.* Estimating per-locus mutation rates / J. F. Chandler // J. Genetic Genealogy. – 2006. – Vol. 2. – P. 27–33.
7. *Characteristics and frequency of germline mutations at microsatellite loci from the human Y-chromosome, as revealed by direct observation in father/son pairs* / M. Kayser, L. Roewer, M. Hedman [et al.] // Amer. J. Human Genetics. – 2000. – Vol. 66. – P. 1580–1588.
8. *Genetic signatures of coancestry within surnames* / T. E. King, S. J. Ballereau, K. E. Schürer, M. A. Jobling // Current Biology. – 2006. – Vol. 16. – P. 384–388.
9. *Jobling M. A.* Encoded evidence: DNA in forensic analysis / M. A. Jobling, P. Gill // Nature Rev. Genetics. – 2004. – Vol. 5. – P. 739–751.
10. *Johnston J.* Summary: the science of genealogy by genetics / J. Johnston, M. Thomas // Developing World Bioethics. – 2003. – Vol. 3, N 2. – P. 103–108.
11. *King T. E.* Founders, drift, and infidelity: the relationship between Y-chromosome diversity and patrilineal surnames / T. E. King, M. A. Jobling // Mol. Biol. Evol. – 2009. – Vol. 26. – P. 1093–1102.
12. *Klyosov A.* DNA genealogy, mutation rates, and some historical evidence written in the Y-chromosome: I. Basic principles and the method / A. Klyosov // J. Genetic Genealogy. – 2009. – Vol. 5. – P. 186–216.
13. *Marjoram P.* Modern computational approaches for analysing molecular genetic variation data / P. Marjoram, S. Tavar // Nature Rev. Genetics. – 2006. – Vol. 7. – P. 759–770.
14. *Mutability of Y-chromosomal microsatellites: rates, characteristics, molecular bases, and forensic implications* / K. N. Ballantyne, M. Goedbloed, R. Fang [et al.] // Amer. J. Human Genetics. – 2010. – Vol. 87. – P. 341–353.
15. *Pomery C.* The advantages of a dual DNA/documentary approach to reconstruct the family trees of a surname / C. Pomery // J. Genetic Genealogy. – 2009. – Vol. 5. – P. 86–95.
16. *The effective mutation rate at Y-chromosome short tandem repeats, with application to human population-divergence time* / L. A. Zhivotovsky, P. A. Underhill, C. Cinnioglu [et al.] // Amer. J. Human Genetics. – 2004. – Vol. 74. – P. 50–61.
17. *The science of molecular genealogy* / U. A. Perego, A. Turner, J. E. Ekins, S. R. Woodward // Natl Genealogical Society Quarterly. – 2005. – Vol. 93. – P. 245–259.
18. *Walsh B.* Estimating the time to the most common ancestor for the Y-chromosome or mitochondrial DNA for a pair of individuals / B. Walsh // Genetics. – 2001. – Vol. 158. – P. 897–912.
19. *Wolinsky H.* Genetic genealogy goes global / H. Wolinsky // EMBO reports. – 2006. – Vol. 7, N 11. – P. 1072–1074.

УДК 616.61-002.2-039.36-005.1-08.-056.7

О. Ф. Сибирева, канд. мед. наук,
О. И. Уразова, д-р мед. наук, проф.,
В. В. Калюжин, д-р мед. наук, проф.,
М. И. Калюжина, д-р мед. наук, проф.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Областное государственное учреждение здравоохранения «Томская областная клиническая больница», Томск, Россия

УДК 616.61-002.2-039.36-005.1-08.-056.7

О. Ф. Сибирева, О. И. Уразова, В. В. Калюжин, М. И. Калюжина
АССОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ З РОЗВИТКОМ
ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Обласна державна установа охорони здоров'я «Томська обласна клінічна лікарня», Томськ, Росія

Поліморфізм у генах згортання крові відіграє велику роль у розвитку ниркової недостатності у хворих із хронічним гломерулонефритом.

Ключові слова: мутації системи згортання крові, протромботичні генотипи, хронічна ниркова недостатність.

UDC 616.61-002.2-039.36-005.1-08.-056.7

O. F. Sybyreva, O. I. Urasova, V. V. Kalyuzhin, M. I. Kalyuzhina
ASSOCIATION OF GENE POLYMORPHISM OF BLOOD CLOTTING SYSTEM
WITH DEVELOPMENT OF RENAL CHRONIC DISEASE

The Regional State Institution of Health Protection "The Tomsk Regional Clinic", Tomsk, Russia

Polymorphisms in genes of the blood coagulation system plays a major role in the development of renal failure in patients with chronic glomerulonephritis.

Key words: mutations of the blood coagulation system, prothrombotic genotypes, chronic renal failure.

К наиболее острым в клинической нефрологии относится проблема эффективности лечения пациентов с начальными стадиями хронической болезни почек (ХБП). В основе ее решения должно лежать понимание механизмов прогрессирования ХБП, число которых продолжает постоянно увеличиваться, но вопрос об относительной значимости какого-либо из них пока остается открытым. В настоящее время получены отдельные экспериментальные и клинические данные, показывающие, что важным механизмом прогрессирования ХБП могут быть нарушения гемокоагуляции как местно в почках, так и распространено, с захватом микроциркулярного русла других органов. Изучение вклада генетических факторов, в частности, мутации факторов свертывания, имеет немало важное значение [1].

Материалы и методы исследования

В данной работе представлены результаты обследования 213 пациентов с первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН). В группу ХГН вошли 142 больных (86 мужчин и 56 женщин, средний возраст — 38,04 (23,5; 51,5) лет) с сохраненной функцией почек и 71 больной

(41 мужчина и 30 женщин, средний возраст — 48,0 (40,0; 53,0) лет) с азотемической стадией болезни, длительность заболевания — 11,00 (6,0; 18,0) лет. Больные получали терапию программным гемодиализом (бикарбонатный диализ) на аппаратах «искусственная почка» “4008S” фирмы Fresenius (Германия) [4].

В качестве материала использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови человека [2]. Клеточную массу разводили RCLB буфером, затем центрифугировали образец, отбирали супернатант. Оставляли осадок, добавляли 60 мкл 10 % додецил сульфат натрия (SDS) и 5–10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Раствор перемешивали и инкубировали при 55 °С в течение 1–2 ч, добавляли 200 мкл фенола и 200 мкл хлороформа, центрифугировали, переносили верхнюю фазу в пробирку. Затем добавляли 400 мкл хлороформа, перемешивали и центрифугировали. В верхнюю фазу добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3 М АсНа рН 5,4 и 0,4 мл изопропанола или 0,8 мл этанола, инкубировали. Раствор центрифугировали, удаляли супернатант, осадок промывали 200 мкл 75 % этанола. Содержимое пробирок сушили, осадок растворяли при 65 °С в 200 мкл воды [5; 6].

Проводили ПЦР в конечном объеме 12 мкл, содержащем 650 мМ трис-HCl, 20–100 нг ДНК и 1 ед. Taq-полимеразы. Реакцию проводили для праймеров Leiden V, Prothrombin и MTHFR на амплификаторе “Eppendorff” с начальной денатурацией при 95 °С 3 мин, далее — в течение 40 циклов с денатурацией 10 с при 95 °С, отжигом 10 с при 64 °С и синтезом 15 с при 72 °С, финальная элонгация — 2,5 мин при 72 °С [3].

Для проведения ПДРФ-анализа к амплификационной смеси добавляли буфер для рестрикции и эндонуклеазу рестрикции (1–3 ед. акт. фермента) и инкубировали 4 ч при 65 °С. Фермент инактивировали добавлением 1 мкл 0,5 М ЭДТА. При обработке ампликонов MTHFR эндонуклеазой рестрикции Taq I были получены два фрагмента ДНК с длинами 106 и 79 п. н., что соответствует наличию мутантного аллеля Т. При наличии аллеля С локуса С677Т фрагмент 106 п. н. не подвергается дополнительному гидролизу. О наличии генотипа ТТ свидетельствует одиночный фрагмент на уровне 79 п. н. Амплификационный фрагмент гена Prothrombin длиной 320 п. н. содержит дополнительный непалиморфный сайт узнавания эндонуклеазы рестрикции Taq I, в результате чего данный фрагмент разрезается на фрагменты 299 и 274 п. н., что служило внутренним контролем полноты прохождения реакции рестрикции.

При наличии аллеля G полиморфного локуса G20210A Prothrombin визуализируется фрагмент 274 п. н. При наличии аллеля А фрагмент 320 п. н. разрезается на фрагменты с длинами 299 и 274 п. н. При наличии аллеля G полиморфного локуса G1691A Leiden V визуализируется амплификационный фрагмент 185 п. н. При наличии аллеля А фрагмент 233 п. н. разрезается на фрагменты с длинами 208 и 185 п. н. Анализ продуктов гидролиза проводили в 7 % ПААГ, гель окрашивали бромистым этидием. Визуализацию ДНК осуществляли УФ-светом [7].

Цель: определение возможной ассоциации между носительством полиморфных генов системы свертывания крови и развитием ХБП.

Результаты исследования и их обсуждение

Существует несколько аллельных вариантов гена *МТГФР*, продуцирующих дефектные формы фермента. Наибольшее внимание уделяется замене цитозина на тимидин в позиции 677 гена *МТГФР*, в результате которой синтезируется термоллабильный энзим, характеризующийся вдвое меньшей активностью. Показано, что высокий уровень гомоцистеина (ГЦ), образующегося из метионина путем реметилирования с

помощью *МТГФР*, ассоциирован с повышенной свертываемостью и развитием тромбозов.

Исследование полиморфизма *С677Т* проводилось в двух группах больных — с сохраненной функцией почек и больных хронической почечной недостаточностью (ХПН). Результаты генотипирования локуса *С677Т* в группах больных и в контроле представлены в табл. 1.

Генотип *СС* чаще встречался в контрольной группе (63 %) и у больных ХГН (50 %). В группе больных ХПН генотип *СС* встречался в 42 % случаев. Напротив, количество носителей гетерозиготного генотипа *СТ* в контроле оказалось минимальным (31 %) в сравнении с группами больных, где частота гетерозигот варьировала от 43 % (ХГН) до 54 % (ХПН). Достоверной разницы в распределении частот генотипа *ТТ* в группе здоровых лиц (6 %), в группе больных ХГН (7 %) и в группе ХПН (4 %) не было. Различия в распределении частот генотипа достигли статистической значимости только в случае сравнения группы ХПН с контролем по генотипу *СТ* ($p < 0,005$).

Согласно данным литературы, гетерозиготное носительство мутированного гена протромбина повышает риск венозного тромбообразования в 2–3 раза. Как видно из табл. 2, количество гомозигот с генотипом *GG* в контрольной группе составляет 94 %, в группе больных ХГН и ХПН несколько ниже — 71 и 83 % соответственно. Напротив, количество гетерозигот с генотипом *GA* в контрольной группе

Таблица 1
Частота генотипов *СС*, *СТ* и *ТТ* в группах исследования

Группа	Частота генотипов, n (%)		
	<i>СС</i>	<i>СТ</i>	<i>ТТ</i>
Здоровые, n=100	63 (63)	31 (31)	6 (6)
Хронический гломерулонефрит, n=142	71 (50)	61 (43)	10 (7)
Хроническая почечная недостаточность, n=71	30 (42) $p < 0,005$	38 (54) $p < 0,005$	3 (4)

Таблица 2
Частота генотипов *GG*, *GA* и *AA* в группах исследования

Группа	Частота генотипов, n (%)		
	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>
Здоровые, n=100	94 (94)	6 (6)	—
Хронический гломерулонефрит, n=142	101 (71) $p < 0,005$	41 (29) $p < 0,005$	—
Хроническая почечная недостаточность, n=71	59 (83) $p < 0,005$	12 (17) $p < 0,005$	—

Таблица 3

**Частота мутаций Лейден V
в группах исследования**

Группа	Частота генотипов, n (%)		
	GG	GA	AA
Здоровые, n=100	94 (94)	6 (6)	—
Хронический гломерулонефрит, n=142	93 (65) p<0,005	49 (35) p<0,005	—
Хроническая почечная недостаточность, n=71	59 (83)	12 (17) p<0,005	—

незначительно (6 %), в то время как в группе пациентов наблюдается высокий процент встречаемости. Максимальная частота аллеля *A* была выявлена в группе больных ХГН (29 %), в группе больных ХПН частота аллеля *A* была незначительно снижена (17 %) по сравнению с группой ХГН, но существенно превышала (в 2,8 раза) аналогичный показатель в группе контроля (p<0,005).

Точечная замена аргинина на глутамин в позиции 506 гена фактора V свертывания крови приводит к патологической устойчивости к действию протеина С. Фактор V Лейден считается наиболее распространенным протромботическим дефектом.

Меньше всего носителей мутации Лейден оказалось у здоровых лиц — 6 % (табл. 3). У больных ХГН наибольшая частота распределения аллеля *A* была зарегистрирована у 49 (35 %) пациентов. В группе больных ХПН этот показатель составил 17 %. Попарное сравнение групп больных с контролем показало статистически значимые различия не только с донорами, но и между группами.

В своем исследовании мы определяли частоту распределения генов в группах больных ХГН и ХПН. Результаты генотипирования показали статистически значимое преобладание аллеля *T* при мутации фермента *МТГФР* у больных ХПН, что может отражать влияние гипергомоцистеинового состояния на развитие ХПН. Вероятно, гетеро- и гомозиготные варианты полиморфизма *C677T* гена *МТГФР* у пациентов с ХПН можно рассматривать в качестве предикторов неблагоприятного исхода заболевания. Так, по данным М. Fodinger и соавт., носительство мутантного аллеля *C677T* у больных ХГН сопряжено с высоким темпом утраты функционирующих нефронов, быстрым развитием терминальной стадии почечной недостаточности, требующей заместительной терапии. С учетом того, что основным органом выделения гомоцистеина являются почки, то на стадии ХПН концентрация его в крови становится очень большой.

В группе больных ХГН, напротив, преимущественно наблюдаются мутации протромбина и Лейдена. Результаты наблюдения за больными ХГН с мутацией гена протромбина позволили отметить связь этой мутации со скоростью депрессии функции почек. Лейденская мутация у больных ХГН, у которых наблюдались прокоагулянтные сдвиги в системе гемостаза, была ассоциирована с высоким риском развития почечной недостаточности. При подсчете относительного риска (ОР) развития ХПН у больных ХГН при наличии одной мутации гена *C677T* составляет 0,92, а при имеющихся трех мутациях ОР = 1,2.

Выводы

Мутации в генах *МТГФР*, фактора V свертывания крови и протромбине встречаются у больных ХБП значительно чаще, чем у здоровых лиц, что связано с развитием у этих больных ГКС и хронической стадии ДВС-синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков В. Н. Молекулярно-генетическая диагностика // Клиническая биохимия / под ред. В. А. Ткачука. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 423–477.
2. Распределение частот генотипов и аллелей в генах 2, 5 факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолат-редуктазы среди населения г. Томска / О. Ф. Сибирева, Е. Ю. Хитринская, И. И. Иванчук [и др.] // Медицинская генетика. – 2008. – № 71 (5). – С. 35–37.
3. Kabukcu S. The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of denizli. Clinical and Applied Thrombosis / S. Kabukcu // Hemostasis. – 2007. – Vol. 13 (2). – P. 166–171.
4. Генетическая гипергомоцистеинемия как причина артериальных и венозных тромбозов у больного хроническим гломерулонефритом / Е. И. Баранникова, Н. Л. Козловская, О. Н. Понкина, Н. А. Семенченко // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 254–258.
5. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. И. Неворотин [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 67–74.
6. Каттаньи М. Гипергомоцистеинемия, сосудистые заболевания и тромбозы / М. Каттаньи // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2. – С. 33–42.
7. Козловская Н. Л. ДВС-синдром при заболеваниях почек / Н. Л. Козловская // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 1. – С. 57–59.

УДК 616.72-06:616-008.9]-097

Л. Н. Єфременкова, канд. мед. наук

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.72-06:616-008.9]-097

Л. Н. Ефременкова

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучали влияние комплексного лечения с включением нестероидных противовоспалительных препаратов, хондропротекторов и лечебной физкультуры на качество жизни, уровень показателей воспаления и инсулинорезистентности у 120 больных остеоартрозом коленных суставов. Показано, что включение в комплексное лечение лечебной физкультуры обеспечивает улучшение качества жизни, снижение инсулинорезистентности и уровня показателей воспаления, замедляет прогрессирование поражения суставов у больных остеоартрозом коленных суставов при метаболическом синдроме.

Ключевые слова: остеоартроз, метаболический синдром, инсулинорезистентность, воспаление, лечебная физкультура.

UDC 616.72-06:616-008.9]-097

L. N. Yefremenkova

INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT ON OSTEOARTHROSIS COURSE WITH METABOLIC SYNDROME

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

There was studied influence of complex treatment with including nonsteroid antiinflammatory drugs, chondroprotectors and medical gymnastics on quality of life, level of inflammation and insulin-resistance indices in 120 patients suffering from knee joints osteoarthritis. It is shown that including in complex treatment of curative gymnastics provides improvement of quality of life, decrease of insulin-resistance and inflammation levels, slows down deterioration of joints lesion in patients suffering from knee joints osteoarthritis at the metabolic syndrome.

Key words: osteoarthritis, metabolic syndrome, insulin-resistance, inflammation, medical gymnastics.

Актуальність проблеми остеоартрозу (ОА) у загальнолюдському масштабі зумовлена його значною поширеністю, яка зростає з віком, погіршенням у зв'язку з цим захворюванням якості життя, а також економічними втратами. Остеоартроз тримає сумну першість у світі з тривалості тимчасової та стійкої непрацездатності. Поряд із погіршенням якості життя при ОА спостерігається його прогресування з різною швидкістю й ураження суглобового хряща [1; 2].

Однією з актуальних медичних проблем людства є епідемія ожиріння, яка уразила практично всі країни світу і призводить до прогресивного збільшення ризику хвороб серцево-судинної системи, онкопатології та підвищення смертності. Ключова патогенетична ланка метаболічного синдрому (МС) — інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, клінічними проявами яких є поєднання абдомінального ожиріння з артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, інсулінорезистентність та (або) порушення толерантності до глюкози й у крайньому її вияві — цукровий діабет 2 типу. Таке поєднання факторів ризику уражень серцево-судинної системи сприяє прогресивному росту серцево-судинних захворювань [3; 4].

Проблема ОА при метаболічному синдромі має кілька аспектів. Надмірна маса тіла сприяє

підвищенню механічного навантаження на суглобовий хрящ, що призводить до переважання процесів катаболізму над процесами анаболізму і кінець-кінцем — до втрати суглобового хряща. Больовий синдром при ОА спонукає пацієнта до зменшення рухомості, що тягне за собою зниження енергозатрат, яке, у свою чергу, сприяє нагромадженню жиру — і патологічне коло замикається, тобто створюється самопідтримуюча система прогресування захворювання.

Однак надмірна маса тіла не просто механічно сприяє деградації суглобового хряща. Жирова тканина є активним ендокринним органом, який виділяє велику кількість біологічно активних речовин — адипокінів. Адипокіни беруть участь у всіх видах обміну. Нині вивчається вплив деяких із них, зокрема лептину, на метаболізм суглобового хряща та перебіг недуги у хворих на ОА. Прозапальний стан імунної системи у хворих на ОА при МС сприяє почастішанню загострень, виникненню епізодів синовіту, отже прискоренню прогресування ураження суглобів [4–7].

Хворі на ОА повинні постійно приймати 2–3 препарати, а то й більше. Проте для пацієнтів з МС характерна коморбідність — наявність кількох захворювань, тобто кількість

медикаментів, які повинен приймати пацієнт, прогресивно зростає. Відомо, що одночасний прийом трьох і більше медикаментів різко збільшує ризик їх непередбачуваних і несприятливих взаємодій [5].

Тому пошук ефективних засобів патогенетичного спрямування, які б не лише зменшували клінічні прояви, але й сприятливо впливали на прогноз у хворих на ОА при МС, є актуальним.

Метою даного дослідження було вивчення ефективності комплексного лікування з включенням медикаментозної терапії та лікувальної фізкультури у хворих на ОА при МС.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 хворих на ОА при МС — 55 жінок і 35 чоловіків, середній вік пацієнтів становив $(54,30 \pm 0,96)$ року. Усім пацієнтам проводили клініко-лабораторне дослідження, що включало антропометрію з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст}^2 (\text{м}^2)},$$

загальні аналізи крові та сечі, коагулограму, ліпідограму, визначення рівня глюкози натще загальноприйнятими методами.

Діагноз МС встановлювали на основі критеріїв ВООЗ [4], а діагноз ОА — на основі критеріїв Л. І. Беневоленської і співавт. [5]. Больовий синдром при ОА оцінювали за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та індексом Лекена, якість життя — за шкалою EuroQol-5D, що включає оцінку якості ходьби, самообслуговування, повсякденної активності, болу/дискомфорту та депресії/неспокою [5]. Проводили рентгенографію колінних суглобів у двох проекціях для уточнення рентгенологічної стадії ОА. Рентгенологічну стадію ОА визначали за допомогою критеріїв J. H. Kellgren і J. S. Lawrence [5]. У всіх хворих виявлено I–II рентгенологічну стадію ОА за J. H. Kellgren і J. S. Lawrence.

Стан суглобового хряща та інших структур колінних суглобів оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження. Спостереження за пацієнтами проводили протягом двох років. Ультразвукове обстеження виконували перед початком дослідження, через 1 і 2 роки. Оцінювали стан суглобів і суміжних тканин за такими показниками: прогресування ураження суглоба наявне (зменшення висоти суглобового хряща, зменшення суглобової щільності, збільшення кількості остеофітів) і прогресування ураження суглоба відсутнє (картина ідентична попередній) [8].

Залежно від рентгенологічної стадії ОА та характеру лікування, хворих розділили на дві групи: до 1-ї групи увійшли 60 пацієнтів з ОА I стадії, до 2-ї — 60 хворих на ОА II стадії. Кожну групу розділили на дві підгрупи. До підгрупи А увійшли пацієнти, що приймали нестероїдні протизапальні засоби за необхідності та пре-

парат тривалої дії (глюкозамін і хондроїтин сульфат). У підгрупу Б увійшли пацієнти, які додатково до вищеприписаного лікування проводили фізичні тренування у вигляді дозованої лікувальної ходьби.

Фізичне навантаження пацієнти отримували у вигляді дозованої ходьби протягом 45–50 хв хоча б тричі на тиждень протягом 24 міс. Інтенсивність фізичного навантаження оцінювали за частотою пульсу, яка становила 55–65 % максимального поглинання кисню.

Усім хворим проведено дослідження рівнів глюкози й інсуліну з обчисленням індексу НОМА, С-реактивного білка імуноферментним методом.

Одержані дані обробляли за допомогою програми Microsoft Excel з обчисленням достовірності відмінностей за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірність відмінностей між вибірками з різним вмістом досліджуваної ознаки визначали за допомогою критерію χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного лікування у хворих обох груп через рік достовірно знизилась інтенсивність болю за ВАШ й альгофункціональний індекс Лекена; покращилась якість життя за всіма позиціями шкали EuroQol-5D, а також індекс EuroQol-5D (табл. 1). Інтенсивність болю за ВАШ зменшилася в 1Б підгрупі на 77 %, а у 2Б — на 52 %; індекс Лекена — на 76 і 45 % відповідно, індекс EuroQol-5D — на 57 і 40 % відповідно. Таким чином, у всіх хворих зареєстровано достовірне зниження інтенсивності больового синдрому та покращання якості життя, причому найбільш значним було зниження інтенсивності больового синдрому, індексу Лекена й індексу шкали EuroQol-5D у хворих 1Б підгрупи.

Порівняння динаміки індексу НОМА та рівня С-реактивного білка до початку та через рік після початку лікування показало, що в групах спостерігалось достовірне зниження індексу НОМА (на 21 % у 1Б і на 23 % — у 2Б підгрупі) та вмісту С-реактивного білка (на 61 і 59 % відповідно), причому достовірної різниці між групами після лікування не фіксувалося, хоча в підгрупах 1Б та 2Б показники були нижчі, ніж у підгрупах 1А та 2А.

Порівняння кількості хворих, у яких спостерігалось прогресування ураження суглобів, за даними ультразвукового дослідження, показало, що негативна динаміка спостерігалась через два роки у 9 (15 %) пацієнтів з групи медикаментозного лікування і в 5 (8 %) пацієнтів — з групи комплексного лікування з включенням лікувальної дозованої ходьби (критерій $\chi^2=1,294$; різниця недостовірною). Відсутність достовірного результату у цьому випадку свідчить, імовірно, про недостатню вибірку обстежених груп і потребує подальшого дослідження.

**Больовий синдром, якість життя, інсулінорезистентність, С-реактивний білок
у хворих на остеоартрит при метаболічному синдромі, n=30**

Показник	1Б підгрупа		2Б підгрупа	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Біль за ВАШ, бали	5,40±0,19	1,20±0,10*	5,60±0,20	2,70±0,20**
Альгофункціональний індекс Лекена	5,50±0,30	1,3±0,3*	5,60±0,31	3,10±0,30**
Оцінка якості життя, індекс EuroQol-5D, бали	5,10±0,19	2,20±0,21*	5,50±0,20	3,30±0,20**
С-реактивний білок, мг/л	9,2±0,4	3,6±0,3*	9,5±0,5	3,9±0,2*
Індекс НОМА	4,2±0,3	3,1±0,3*	4,3±0,2	3,3±0,3*

Примітка. * — достовірність різниці між показниками до та після лікування; # — достовірність відмінності між показниками 1Б та 2Б підгруп після лікування.

Висновки

Таким чином, включення в комплексне лікування одночасно з медикаментозною терапією (нестероїдні протизапальні засоби та глюкозамін і хондроїтин сульфат) фізичних тренувань у вигляді дозованої лікувальної ходьби приводить до тривалого зменшення больового синдрому, покращання якості життя, зменшення активності запального процесу й інсулінорезистентності у хворих із початковими стадіями ОА при МС. Більш значний вплив на больовий синдром і якість життя одержано у хворих із мінімальним ураженням суглобів (I рентгенологічна стадія за J. H. Kellgren і J. S. Lawrence).

Перспективами подальших досліджень є вивчення впливу на больовий синдром, якість життя й інсулінорезистентність фізичних навантажень різного характеру й інтенсивності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Насонова В. А.* Международное десятилетие болезней костей и суставов (The bone and joint decade 2000–2010) : многодисциплинарная акция / В. А. Насонова, Н. Г. Халтаев // Терапевтический архив. – 2001. – № 5. – С. 5–7.

2. *EULAR Recommendation: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT)* / К. М. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et al.] // Ann. Reum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 1145–1155.

3. *Бутрова С. А.* Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 10–16.

4. *Метаболический синдром* / под ред. Г. Е. Ройтберга. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.

5. *Коваленко В. Н.* Остеоартроз : практ. руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – К. : Морион, 2003. – 448 с.

6. *Прогностическое значение определения уровня адипокина – лептина у больных с остеоартрозом* / Б. В. Заводовский, Н. В. Никитина, Ю. В. Яшина [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С. 31–35.

7. *Остеоартроз и ожирение: клинко-патогенетические взаимосвязи* / В. А. Насонова, О. И. Мендель, Л. Н. Денисов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2011. – № 1. – С. 29–37.

8. *Светлова М. С.* Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика ранних стадий гонартроза / М. С. Светлова, Н. Н. Везикова // Терапевтический архив. – 2010. – № 5. – С. 54–58.

УДК 616-002.5-022.7:579.873.21:504.75]-097

Ю. И. Бажора, д-р мед. наук, проф.

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ «ЧЕЛОВЕК — ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ПАЛОЧКА — ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА» — ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА¹

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-002.5-022.7:579.873.21:504.75]-097

Ю. І. Бажора

ВИВЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМОДІЇ У СИСТЕМІ «ЛЮДИНА — ТУБЕРКУЛЬОЗНА ПАЛИЧКА — НАВКОЛИШНЄ СЕРЕДОВИЩЕ» — ІМУНОЛОГІЧНА ПРОБЛЕМА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Формування імунної відповіді та прояви імунних реакцій у хворого протягом туберкульозного процесу — важлива наукова проблема, розв'язання якої дозволить підвищити ефективність лікування та вирішувати питання профілактики даного захворювання.

¹ Матеріали, изложенные в настоящей статье, доложены на Научном совете НАМН Украины 28.12.2011 г.

Пропонується системний підхід до реалізації вказаного завдання з використанням молекулярно-генетичних методів вивчення взаємодії складових системи «людина — туберкульозна паличка — навколишнє середовище». Показана практична значущість такого підходу та пропонуються шляхи подальших досліджень у цьому напрямі.

Ключові слова: туберкульоз, імунітет, лікарська стійкість туберкульозної палички, поліморфізм генів метаболізму ксенобіотиків.

UDC 616-002.5-022.7:579.873.21:504.75]-097

Yu. I. Bazhora

**STUDYING MOLECULAR GENETIC MECHANISMS OF INTERACTION
IN THE “HUMAN-BEING — TUBERCULAR BACILLI — ENVIRONMENT” SYSTEM
IS IMMUNOLOGIC PROBLEM**

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Formation of immune response and manifestation of immune reactions in patients during the tubercular process is an important scientific problem. Solution of this problem will help to increase efficiency of treatment and prevention of the disease.

Systemic approach to realization of this task by molecular-genetic methods of studying the interactions of the “human being — tubercular bacilli — environment” system components is proposed. Practical importance of this approach and further directions of investigations have been demonstrated.

Key words: tuberculosis, immunity, drug resistance of micobacteria, polymorphism of xenobiotics metabolism.

Функционировать в нормальном режиме многокомпонентной иммунной системе позволяет ряд особенностей ее строения, наличие разнообразных по назначению клеток, что формирует каскад определенных процессов, предназначение которых заключается в поддержании структурного и физиологического гомеостаза. Для иммунной системы характерны взаимозаменяемость ее составляющих, включение запасных каналов, обеспечивающих эффекторную функцию, иерархичность контроля формирования иммунного ответа. Все это направлено на достижение конечной цели — активироваться для борьбы с чужеродным в собственном организме.

Изложенное объясняет сложность оценки иммунного статуса человека в клинической практике. Наиболее наглядно это проявляется при особых взаимоотношениях макро-(хозяин) и микро-(патоген) организмов, при хронизации инфекционных процессов и т. д. Большие затруднения возникают также при попытке оценить иммунный статус как нечто изолированное, без учета влияния внутренних факторов организма и воздействия на него окружающей среды. Наглядным примером может быть определение функционального состояния иммунной системы при туберкулезе. Формирование иммунного ответа на инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* и его динамика в остром периоде и латентном состоянии довольно хорошо изучены на клеточном и молекулярном уровнях. Однако клиническая практика свидетельствует о том, что однозначных проявлений иммунных реакций у больных туберкулезом нет, что связано, в первую очередь, с многоступенчатыми механизмами патогенеза заболевания. Поэтому иммунологическая диагностика основывается пока только на результатах анализа множества специфических и неспецифических тестов [10]. К сожалению, она зачастую неадекватна клиническому состоянию больного. При-

мером может служить сравнение ряда показателей иммунограммы наблюдаемых нами двух больных с впервые диагностированным туберкулезом легких. Как клеточные, так и молекулярные тесты у них существенно не отличаются, хотя один из больных был выявлен при очередном профосмотре без клинических проявлений болезни, а у второго были ярко выраженные клинические симптомы туберкулеза (рис. 1).

Учитывая вышеизложенное, считаем наиболее оптимальным системный подход для решения этой задачи, а именно: изучение взаимодействия всех основных участников возникновения и развития туберкулезного процесса — «человек — туберкулезная палочка — окружающая среда» — на основе молекулярно-генетической методологии. При этом первоочередное значение имеет изучение следующих факторов: 1) у патогена — особенности генотипа (гены патогенности и гены лекарственной устойчивости); 2) у человека — генов чувствительности к патогену, генов детоксикации ксенобіотиків, в том числе противотуберкулезных препаратов (ПТП); 3) в окружающей среде — в первую очередь поступающие в организм человека ксенобіотики, включая ПТП, а также их влияние на эволюцию патогена.

Исследования в указанных направлениях необходимы для понимания особенностей формирования иммунного ответа у каждого индивидуума в частности и в популяции региона в целом, когда учитываются генетические особенности возбудителя и человека, а также воздействие ксенобіотиків на организм человека и на патоген (рис. 2).

Рассмотрим кратко каждый из компонентов изучаемой системы.

Патоген. Изучение его генотипа важно для установления принадлежности к определенному семейству. С этой целью, по нашим данным, оптимально применять споліготипирова-

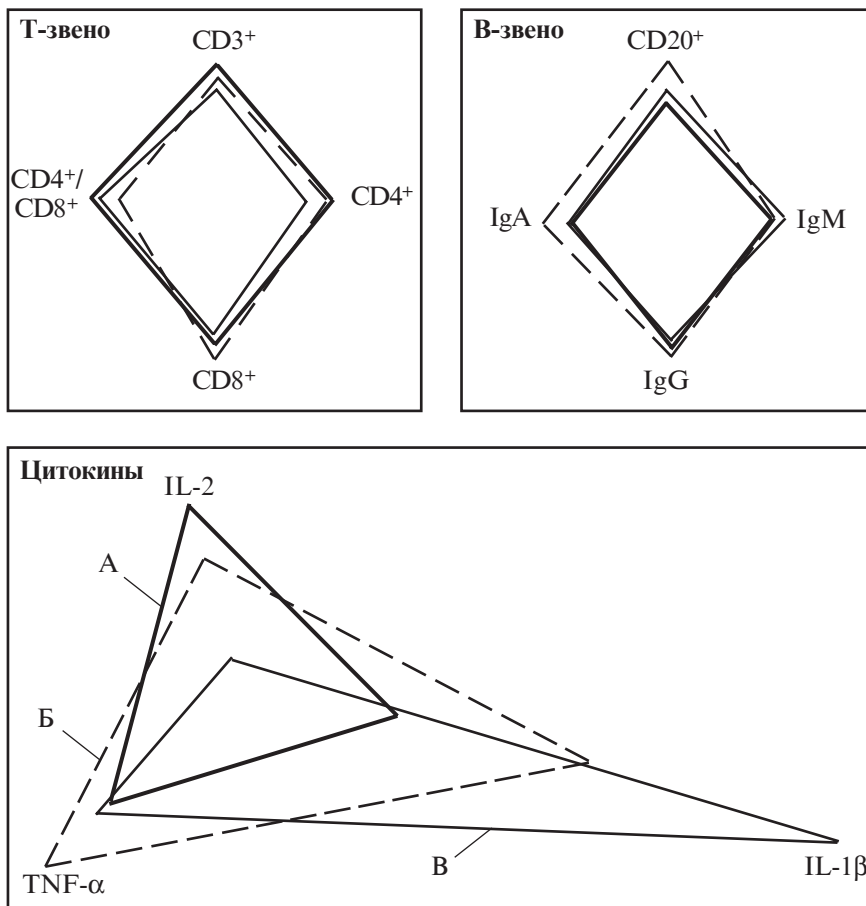


Рис. 1. Показатели иммунограммы больных с различным проявлением клиники заболевания: А — здоровые люди (величина каждого показателя принята за 100 %); Б — больной, выявленный при профосмотре; В — больной с ярко выраженной клиникой туберкулеза легких

ние или VNTR-генотипирование, позволяющее определять штаммы семейства *Beijing* и других семейств микобактерий туберкулеза [7]. Внутри семейства *Beijing*, например, можно использовать полиморфные локусы VNTR (MIRU26; MIRU31; MIRU40; ETR-A [1; 14]. Такие исследования имеют непосредственный практический выход, так как семейства *M. tuberculosis* ассоциируются с полиморфизмами в генах вирулентности. Например, SNP в гене *dosT* и 76p делеция в гене *pks15/1* ассоциируются с семейством *Beijing*, SNP в гене *lipR* — с семейством *Haarlem*. Различные семейства имеют разную трансмиссионную способность, что очень важно для фтизиатрической практики.

Результаты указанных исследований необходимы для установления особенностей формирования иммунного ответа, прогнозирования в эпидемиологии туберкулеза и его мониторинга, выявления ассоциаций с клиникой, формами и тяжестью течения заболевания. Продемонстрировать это

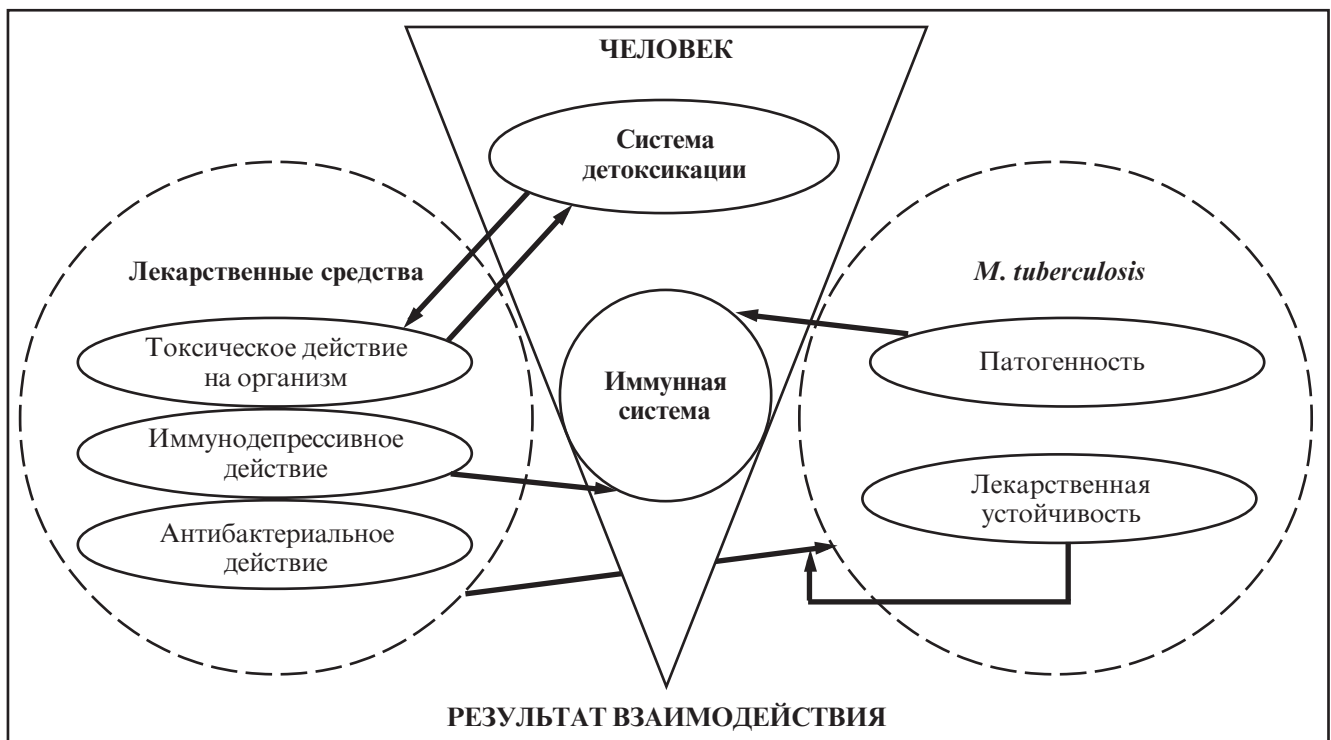


Рис. 2. Основные направления взаимодействия компонентов системы «человек — патоген — окружающая среда»

можно на примере семейства *Beijing*. По нашим данным, в результате лечения больных туберкулезом на стационарном этапе улучшение здоровья наблюдали только в 48 % случаев при инфицировании штаммами *Beijing*. В то же время при инфицировании другими штаммами — в 70 % случаев. Соответственно наблюдаемые больные умерли в 22,0 и 1,6 % случаев. Анализ лечения через 2 года позволил констатировать, что у больных, инфицированных штаммами *Beijing*, чаще возникает хроническая форма туберкулеза, выше смертность [11] и развитие внеклеточного туберкулеза [8].

Противотуберкулезные препараты имеют разные точки воздействия на *M. tuberculosis*. Все они давно применяются в медицинской практике, что и обусловило, в конечном итоге, возникновение резистентности у возбудителя болезни. По данным наших исследований, в Одесском регионе у 40 % штаммов туберкулезной палочки, выделенных у больных, есть мутации в генах *katG* и/или *inhA*, которые ассоциируются с резистентностью к изониазиду. У 30 % штаммов выявлены мутации к гену *rpoB*, что свидетельствует об устойчивости их к рифампицину. Около 25 % штаммов были мультирезистентными [6].

Человек. Важное значение для организма больного в целом и его иммунитета, в частности, имеет полноценное функционирование системы детоксикации ксенобиотиков, включая ПТП. Так, во второй фазе биотрансформации большую роль играют ферменты, участвующие в реакциях ацетилирования активных метаболитов (N-ацетилтрансферазы) и конъюгации глутатиона (глутатион-S-трансферазы). С учетом этого нами изучалась частота полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* и *NAT-2* у больных туберкулезом.

При исследовании полиморфизма *NAT-2* установлено, что частота аллеля *NAT-2*2*4* (фенотипически быстрые ацетиляторы) у больных туберкулезом была примерно в три раза ниже, чем у здоровых людей. Частота гомозигот *NAT-2* по аллелям *5; *6; *7 (фенотипически медленные ацетиляторы) существенно выше среди больных туберкулезом, чем у здоровых в исследуемой популяции [2]. Результаты исследования фенотипа (по активности ферментов) совпадают по своей направленности с результатами генотипирования и сочетаются с нарушением баланса цитокинов и угнетением функции Т-звена иммунитета.

Известно, что замедленный метаболизм ксенобиотиков повышает их токсическое действие [5]. В частности, по нашим данным, среди медленных ацетиляторов по *NAT-2* и при генотипе *delGSTM1* и *delGSTT1* через 2 мес. после лечения ПТП возрастает число больных с наличием белка в моче с 33 до 75 % [3].

Воспалительный процесс, возникающий при развитии туберкулезной инфекции, а также ответные реакции иммунной системы больного сопровождаются усиленным образованием свободных радикалов, активирующих механизмы деструкции клеток [13]. Важную роль в резистентности клеток тканей дыхательных путей, а также клеток иммунной системы к повреждающему действию свободных радикалов играют гены семейства глутатионтрансфераз (*GST*). Это, в свою очередь, влияет на ряд патогенетических механизмов туберкулезного процесса и, в конечном итоге, на течение заболевания. Так, по нашим данным, у больных с *GSTT-null* генотипом достоверно чаще наблюдалась диссеминированная форма туберкулеза. Этот генотип ассоциируется с повышенной частотой деструктивных процессов в легких, особенно у больных с ВДТБ. У таких больных, как правило, присоединяются хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), эмфизема, дыхательная недостаточность 1-й и 2-й степени в сочетании с нарушением функционального состояния Т-лимфоцитов [12].

Дальнейшие исследования системы «человек — туберкулезная палочка — окружающая среда», очевидно, необходимо проводить в направлениях детального изучения взаимодействия основных ее составляющих: «патоген + окружающая среда» и «человек + окружающая среда».

Следует подчеркнуть, что патоген непрерывно эволюционирует. Под воздействием антибиотиков постоянно образуются устойчивые к противотуберкулезным препаратам штаммы. Практическое значение таких исследований состоит в разработке внедрения молекулярно-генетических методов экспресс-определения резистентности возбудителя. Так, нами, например, оптимизирована методика выделения ДНК микобактерий из мокроты больного, что позволяет устанавливать мультирезистентность *M. tuberculosis* всего за несколько часов.

Необходимо также дальнейшее выявление полиморфизмов в генах человека, ответственных за метаболизм лекарств, с целью идентификации быстрых и медленных «метаболизаторов» среди больных. В нашей лаборатории начато исследование полиморфизма генов ферментов I и II фаз биотрансформации ксенобиотиков, в том числе и ПТП, у больных в сопоставлении с особенностями генотипа *M. tuberculosis*. Полученные результаты позволят осуществлять раннее выявление и предупреждение нежелательных эффектов лекарственных средств. Известно, что больные туберкулезом с мультирезистентной устойчивостью лечатся резервными препаратами 2–3-го ряда на протяжении 1–2 лет. Это увеличивает вероятность проявления их токсичности, в том числе в виде тяжелой иммуносупрессии.

В плане дальнейшего исследования генотипа человека актуальным представляется, во-первых, изучение генов, ответственных за восприимчивость организма человека к микобактериям туберкулеза. Такая ассоциация уже выявлена для генов *NRAMP-1*; *IFN- α* , *HLADR1* и других генов МНС, а также группы генов *TLR* (*TLR1*; *TLR6*; *TLR8*). По нашим данным, у здоровых людей и больных туберкулезом юга Украины разным оказался спектр частоты аллелей локуса *HLDRB1*. У здоровых людей наиболее часто встречались следующие аллели локуса *HLDRB1*: $B1^*1$; $B1^*7$; $B1^*11$; $B1^*13$; $B1^*15$. У больных спектр частоты менялся. Превалировали аллели $B1^*4$ и $B1^*16$ на фоне снижения частоты встречаемости аллелей $B1^*7$; $B1^*13$; $B1^*15$ [9].

Во-вторых, важной задачей остается поиск биомаркеров излеченности туберкулеза. Биомаркеры патогена, например мРНК, транскрибируются на определенных многокопийных генах, таких как *hsp65*. Среди биомаркеров человека, например, экспрессия ряда генов, для которых была показана вовлеченность в процесс распознавания патогена и развития иммунного ответа (семейство *TLR*, особенно *TLR8*). Такие исследования позволят разработать и внедрить в практику новые иммунологические и генетические методы прогноза течения заболевания и оценки адекватности терапии, особенно у больных, инфицированных штаммами туберкулезной палочки с множественной лекарственной устойчивостью, так как нет стандартных схем лечения таких больных.

В-третьих, несмотря на достижения клеточной и молекулярной иммунологии в изучении пусковых механизмов формирования иммунного ответа при туберкулезной инфекции, актуальным остается исследование местного иммунитета слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей как «входных ворот» для патогена. Местный иммунитет формирует механизмы иммунного надзора в области «входных ворот» для патогена. Так, по нашим данным, выявлены существенные нарушения во всех уровнях защиты слизистых оболочек у больных туберкулезом: снижались уровень *SIgA*, активность лизоцима, повышались интенсивность миграции лейкоцитов и степень десквамации эпителия, изменялся ЛК-спектр конденсата влаги выдыхаемого воздуха [4]. Указанные изменения создают благоприятные условия для бактериальных и вирусных агентов и способствуют развитию заболеваний.

Можно полагать, что такой системный подход, в конечном счете, позволит адекватно оценивать иммунный статус каждого конкретного больного (рис. 3), применять индивидуальные схемы противотуберкулезной терапии и разрабатывать эффективные противоэпидемические мероприятия в отдельных регионах.

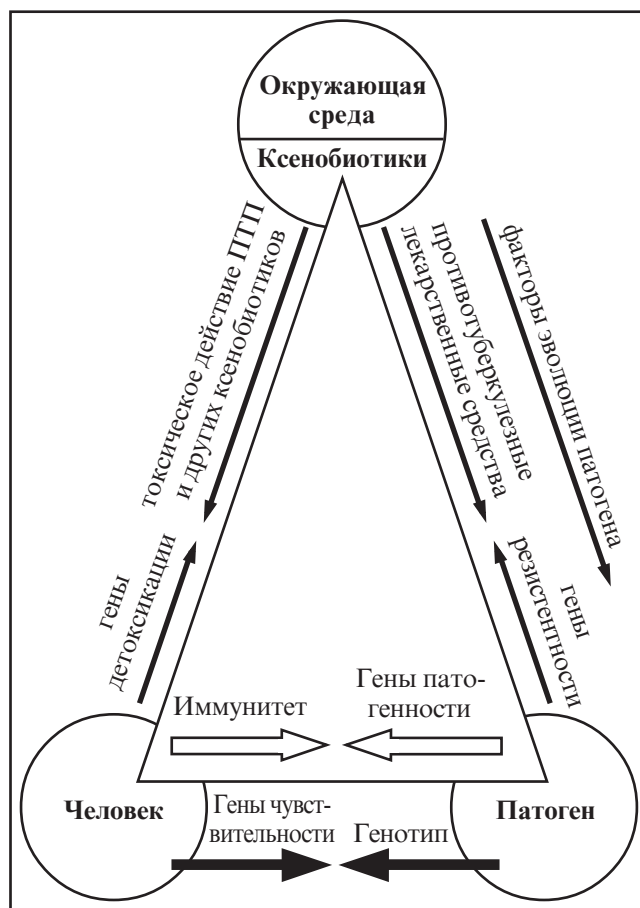


Рис. 3. Адекватная оценка иммунного статуса больного туберкулезом и возможность персонализации лечения заболевания как результат молекулярно-генетического исследования единой системы «человек — патоген — окружающая среда»

ЛИТЕРАТУРА

1. *Генотипирование M. tuberculosis по шести локусам* / П. Б. Антоненко, В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора [и др.] // Украинский пульмонологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 15–18.
2. *Бажора Ю. И. Связь полиморфизмов генов GST и NAT2 с типом течения туберкулезного процесса* / Ю. И. Бажора, Е. А. Сметюк // Интегративна антропология. – 2011. – № 2. – С. 7–10.
3. *Бажора Ю. И. Нарушение выделительной функции почек у больных легочным туберкулезом при различных типах GSTM1, GSTT1 и NAT2* / Ю. И. Бажора, Е. А. Сметюк, В. И. Кресюн // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 5. – С. 38–42.
4. *Бажора Ю. И. Влияние на состояние местного гомеостаза дыхательных путей больных туберкулезом генетических факторов глутатион-S-трансфераз и особенностей генотипа M. tuberculosis* / Ю. И. Бажора, М. М. Чеснокова, В. В. Шишкин // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 2. – С. 34–36.
5. *Кресюн В. И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств* / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. – Одесса : Одес. мед. ун-т, 2007. – 164 с.
6. *Распространение микобактерий туберкулеза, резистентных к различным препаратам, в Одесской области (по данным молекулярно-генетической и бактериологической диагностики)* / В. И. Кресюн, В. В. Николаевский, Ю. И. Бажора, Ф. А. Drobniewski // Журнал Академии медицинских наук Украины. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 498–507.
7. *Николаевский В. В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов M. tuberculosis, выделенных в южном*

регионе України / В. В. Николаевский, F. A. Drobniowski, Ю. И. Бажора // Цитология и генетика. – 2004. – Т. 38, № 4. – С. 23–28.

8. Полевая С. П. Течение беременности у больных туберкулезом женщин, инфицированных *M. tuberculosis* семейства Beijing / С. П. Полевая, Ю. И. Бажора // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 38–39.

9. Полевая С. П. Полиморфизм гена HLA DRB1 у беременных с железодефицитной анемией, больных туберкулезом / С. П. Полевая, Ю. И. Бажора // Там же. – № 5. – С. 88–89.

10. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические методы в диагностике туберкулеза / Е. Ф. Чернушенко // Лабораторная диагностика. – 2005. – № 2. – С. 61–66.

11. Чеснокова М. М. Патогенетические особенности взаимодействия в системе «паразит-хозяин» при инфицировании *M. tuberculosis* семейства Beijing / М. М. Чеснокова,

Ю. И. Бажора, Н. А. Левицкая // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 33–36.

12. Чеснокова М. М. Роль полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 в течении туберкулеза легких / М. М. Чеснокова, Ю. И. Бажора, Е. А. Сметюк // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии и медицинской генетики : сб. науч. трудов. Вып. 18. – Киев ; Луганск, 2010. – С. 343–348.

13. Nicol M. P. The clinical consequences of strain diversity in *M. tuberculosis* / M. P. Nicol, R. J. Wilkinson // Trans. R. Soc. Trop. Med. – 2008. – Vol. 102, N 10. – P. 955–965.

14. Molecular epidemiology and prevalence of mutation conferring rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains from the southern Ukraine / V. V. Nikolayevskyy, T. J. Brown, Yu. I. Bazhora [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 13, N 2. – P. 129–138.

УДК 616.65-002.2:616-008.9]-085.84

Д. В. Жулько

ГІПЕРТЕРМІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»,
Одеса, Україна,
Одеська обласна клінічна лікарня, Одеса, Україна

УДК 616.65-002.2:616-008.9]-085.84

Д. В. Жулько

ГИПЕРТЕРМИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

ГУ «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины», Одесса, Украина,
Одесская областная клиническая больница, Одесса, Украина

Изучали сравнительную эффективность лечения хронического простатита при метаболическом синдроме с включением гипертермии простаты и стандартной медикаментозной терапии у 62 больных. Выявлено, что включение трансректальной гипертермии в комплексное восстановительное лечение больных хроническим простатитом при метаболическом синдроме позволяет достичь выраженного влияния на клинические проявления болезни — значительного уменьшения или полного исчезновения жалоб, уменьшения проявлений воспалительного процесса — регресса признаков воспаления простаты на УЗИ и достоверно более значительного снижения содержания лейкоцитов в секрете предстательной железы.

Ключевые слова: трансректальная гипертермия, хронический простатит, метаболический синдром, комплексное лечение.

UDC 616.65-002.2:616-008.9]-085.84

D. V. Zhunko

HYPERTHERMIA IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC PROSTATITIS WITH METABOLIC SYNDROME

State Institution “Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of Ministry Health of Ukraine”, Odessa, Ukraine,
The Odessa Regional Clinical Hospital, Odessa, Ukraine

We investigated comparative treatment effectiveness of chronic prostatitis with metabolic syndrome with inclusion prostate hyperthermia and standard medication in 62 patients. We revealed that inclusion of transrectal hyperthermia in the complex rehabilitative treatment of the patients with chronic prostatitis and metabolic syndrome allows to achieve the more pronounced influence on the disease clinical manifestations. Decrease or complete disappearance of complaints, decrease of inflammatory process manifestations (regress of inflammatory prostate signs at US and reliable reduction of leukocytes amount in the prostate secretion) were observed.

Key words: transrectal hyperthermia, chronic prostatitis, metabolic syndrome, complex treatment.

У виникненні хронічного простатиту (ХП) поряд із впливом інфекційних агентів значну роль відіграють порушення гемодинаміки та інші фактори загального і місцевого характеру, тобто для підтримки хронічного запалення потрібна ціла низка умов [1; 2]. Виходячи з цьо-

го, і лікування ХП потребує впливу не тільки на етіологічний фактор (мікроорганізми), але і на включені патогенетичні механізми.

Ще одним аспектом медикаментозного лікування ХП є наявність патології інших органів і систем, зокрема метаболічного синдрому (МС).

Це комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, що мають в основі інсулінорезистентність і компенсаторну гіперінсулінемію, є модифікованими факторами підвищеного ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та її ускладнень, інших судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу [3].

Розповсюдженість МС серед дорослого населення різних країн сягає 25–35 % і починає набувати характеру епідемії, що, у першу чергу, пов'язано з великою поширеністю в усьому світі ожиріння. За даними ВООЗ, у 2003 р. близько 1,7 млрд людей на земній кулі, тобто практично кожна четверта людина, мали надмірну масу тіла чи ожиріння.

У чоловіків після 40 років андрогенна недостатність збільшує порушення вуглеводного обміну. Низька концентрація тестостерону у чоловіків може розглядатися як предиктор розвитку МС і цукрового діабету. Отже, створюється хибне коло: андрогенна недостатність потенціює інсулінорезистентність, а інсулінорезистентність призводить до потенціювання андрогенної недостатності шляхом порушення синтезу тестостерону з холестерину і переключення на синтез глюкокортикоїдів [4].

У хворих із МС вищий ризик розвитку ХП через зниження загальної та місцевої резистентності. Розвиток ХП може супроводжуватися еректильною дисфункцією (ЕД), яка зумовлена комплексом причин: інсулінорезистентність і ендотеліальна дисфункція, тестостеронова недостатність і запальний процес у простаті, який підтримується з низки причин [1; 2; 4].

Відомо, що тільки антибактеріальна терапія при ХП не завжди буває ефективною, тому потрібні додаткові впливи (загальні та місцеві) на хронічний запальний процес [1; 5].

Медикаментозна терапія пацієнтів із ХП за наявності МС має певні особливості: необхідно одночасно застосовувати три і більше медикаментів, що різко збільшує ризик непередбачених несприятливих взаємодій.

Одним із місцевих методів впливу є гіпертермія — локальне підвищення температури простати шляхом впливу електромагнітних хвиль високої частоти [6; 7]. З огляду на обмеженість даних літератури щодо результатів такого лікування хворих на ХП, метою нашого дослідження було вивчення ефектів застосування локальної трансректальної гіпертермії в комплексному лікуванні хронічного простатиту.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 62 пацієнти, середній вік — $(54,1 \pm 2,4)$ року, тривалість наявності ХП — від 2 до 5 років. Надмірна маса тіла, артеріальна гіпертензія спостерігалися протягом 5–12 років. Залежно від проведеної терапії їх розділили на досліджувану і кон-

трольну групи. До досліджуваної групи увійшли 32 пацієнти, яким поряд з медикаментозною терапією проводився курс гіпертермії. До контрольної групи включено 30 пацієнтів, яким проводили тільки медикаментозну терапію. Контрольна і досліджувана групи були порівнянними за віком і тривалістю захворювання.

Перед початком лікування пацієнти проходили комплексне обстеження, що включало суб'єктивне дослідження (скарги); об'єктивне: антропометрія (зріст, маса тіла, окружність талії на рівні пупка, індекс маси тіла), облік рівня АТ; ректальне дослідження простати; лабораторне: визначення рівня глюкози, холестерину, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, тестостерону, дослідження секрету простати; інструментальне: ультразвукове дослідження (УЗД) простати.

Після закінчення лікування знову аналізували скарги, досліджували секрет простати, проводили УЗД залози.

Діагноз ХП встановлювали на основі скарг, результатів пальцевого ректального дослідження передміхурової залози, УЗД залози і дослідження секрету простати.

Діагноз МС за версією ВООЗ визначали за наявності: абдомінального ожиріння (окружність талії більше 100 см) у поєднанні з будь-якими двома з наступних чотирьох факторів: підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) у крові (більше 1,7 ммоль/л); знижений рівень ХС ЛПВЩ (менше 1,0 ммоль/л); підвищений АТ (систолический АТ понад 130 мм рт. ст., діастолічний АТ — більше 85 мм рт. ст.). Критерієм виключення з дослідження був цукровий діабет 2 типу.

Методи лікування: медикаментозні (проти-запальні, гіпотензивні, гіполіпідемічні) та фізіотерапевтичні. Фізичний вплив (гіпертермія) здійснювався за допомогою апарата АЛМГП-01 виробництва ГУО «Політехмед». Гіпертермія полягала в прогріві задньої стінки прямої кишки і задньобочкової поверхні простати до 40–42 °С. Глибина шару ефективного прогріву до 2 см. Тривалість процедури 25–30 хв, 7–10 процедур на курс щодня. При прогріві відзначається поліпшення артеріального і капілярного кровообігу, активізація місцевої резистентності, посилення метаболізму клітин простати.

Результати дослідження та їх обговорення

Перед початком лікування пацієнти скаржилися на болі різного ступеня інтенсивності у попереку, промежині, паху, порушення сечовипускання та копулятивної функції. При ректальному дослідженні передміхурової залози виявлялася її пастозність і болісність.

При дослідженні рівня тестостерону у пацієнтів обох груп показники перебували на рівні нижньої межі норми: середній рівень загального тестостерону у дослідній групі становив $(12,6 \pm$

$\pm 0,3$) нмоль/л, у контрольній — $(13,1 \pm 0,4)$ нмоль/л. При лабораторному дослідженні секрету простати у 56 пацієнтів (30 пацієнтів дослідної та 26 — контрольної груп) виявлена підвищена кількість лейкоцитів (10 і більше у полі зору), зниження вмісту лецитинових зерен. При ультразвуковому дослідженні у всіх пацієнтів відзначалися запальні інфільтрати в простаті.

Порівняння поширеності скарг та їхнього характеру, антропометричних даних (зріст, маса тіла, окружність живота на рівні пупка), середнього рівня АТ, показників ліпідограми, результатів дослідження секрету простати й УЗД залози до початку лікування показало порівнюваність контрольної та дослідної груп за усіма зазначеними параметрами.

Зіставлення цих же даних після проведеного курсу лікування показало, що у 29 (90 %) пацієнтів дослідної та у 19 (65 %) пацієнтів контрольної груп спостерігався повний регрес скарг, у решти 3 (9 %) і 11 (37 %) пацієнтів відповідно спостерігалось зменшення їхньої інтенсивності. Такий же регрес болісності та пастозності відзначався і при пальцевому обстеженні простати.

Дослідження секрету простати після лікування показало, що у 28 (88 %) пацієнтів досліджуваної та у 20 (67 %) — контрольної груп відбулося зменшення вмісту лейкоцитів (до лікування кількість лейкоцитів у полі зору становила в дослідній групі $(11,9 \pm 0,7)$, у контрольній — $(12,1 \pm 0,8)$, а після лікування — $(5,4 \pm 0,4)$ і $(7,3 \pm 0,5)$ відповідно). Отже, в обох групах після лікування спостерігався достовірний регрес запальних змін, але в дослідній групі він був достовірно більш значним, ніж у контрольній.

Висновки

Таким чином, включення в комплексне відновне лікування хворих на ХП при МС трансректальної гіпертермії дозволяє досягти більш вираженого впливу на клінічні прояви хвороби (зменшення чи повне припинення скарг), зменшення проявів запального процесу (регрес ознак запалення простати на УЗД і, ймовірно, більш значне зниження вмісту лейкоцитів у секреті передміхурової залози).

ЛІТЕРАТУРА

1. Садыков Г. М. Хронический абактериальный простатит, осложненный сексуальными нарушениями: современное состояние проблемы / Г. М. Садыков // Урология. – 2010. – № 5. – С. 69–70.
2. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы : пер. с англ. / под ред. Г. В. Энишлага, Г. М. Бере. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 554 с.
3. Метаболический синдром / под ред. Г. Е. Ройтберга. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
4. Горпинченко И. И. Эректильная дисфункция / И. И. Горпинченко, Я. О. Мирошников. – Львів : Медицина світу, 2003. – 88 с.
5. Физические факторы в лечении больных хроническим бактериальным простатитом / И. В. Карпунин, А. А. Ли, И. Б. Корчажкина, В. А. Кияткин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2011. – № 1. – С. 39–43.
6. Аполихин О. И. Опыт применения аппарата для локальной трансректальной микроволновой гипертермии простаты АЛМАГП-01 в лечении хронического простатита / О. И. Аполихин, В. Д. Вороновицкий, Э. Н. Гонсалес // Урология. – 2010. – № 5. – С. 39–41.
7. Гипертермия і вібромасаж у лікуванні хронічного простатиту / Н. Н. Ципенко, В. М. Мончук, В. М. Якимлюк [та ін.] // Урология. – 2010. – Т. 14, дод. 54. – С. 152–154.

УДК 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4

Г. Ф. Степанов, канд. мед. наук,
О. О. Мардашко, д-р біол. наук, проф.,
А. А. Дімова

ЕПІГЕНЕТИЧНА МОДИФІКАЦІЯ ФЕРМЕНТІВ У М'ЯЗАХ ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4

Г. Ф. Степанов, А. А. Мардашко, А. А. Дімова
ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ
В МЫШЦАХ ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Креатинкиназная система 1-месячных крысят функционально значительно слабее, чем у половозрелых животных, а повышенная активность креатинфосфокиназы в крови 1-месячных крысят может отражать усиление проницаемости митохондриальных мембран тканей по сравнению с половозрелыми животными.

В миокарде и скелетных мышцах 1-месячных крысят преобладают изоферменты, состоящие из М-субъединиц, а с возрастом, вследствие эпигенетических превращений, возрастает содержание Н-субъединиц, что влияет на направленность метаболизма углеводов в тканях половозрелых животных.

Ключевые слова: сердечная мышца, скелетная мускулатура, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, изоферментные спектры.

Creatine kinase system of one month age rats is functionally weaker than in mature animals. Increased activity of creatine kinase in the blood of one month old rats can reflect the increased permeability of mitochondrion membranes of tissue cells in comparison with mature animals.

Isoenzymes consisting of M-subunits prevail in the myocardium and skeleton muscles of one month old rats, but with age because of epigenetic transformations, the amount of H-subunits increases, which influences the direction of carbohydrate metabolism in the adult animal tissues.

Key words: myocardium, skeleton muscles, creatine kinase, lactate dehydrogenase, isoenzyme spectra.

Ферменти, молекули яких складаються із двох і більше субодиниць, що контролюються різними генами, яким притаманна різна первинна, вторинна та третинна структура і які сполучаються в різних кількісних співвідношеннях, можуть існувати у вигляді кількох форм. Ці різновиди ферментів одержали назву ізоферментів. Внаслідок епігенетичних перетворень ізоферментні спектри мають тканинну специфічність і можуть змінюватися як у процесі онтогенезу, так і під впливом різноманітних факторів.

Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічними та функціональними характеристиками, а й, у першу чергу, значним вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних процесів, зокрема реакцій циклу трикарбонових кислот, креатинфосфокінази. Серцевий м'яз, на відміну від скелетного, для одержання енергії використовує поряд із глюкозою значні кількості жирних кислот, а також лактат і кетонів тіла [1].

Метою роботи було вивчення ізоферментного спектра креатинкінази та лактатдегідрогенази у м'язах експериментальних тварин різного віку.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на статевозрілих щурах лінії Вістар масою 180–220 г і 1-місячних щурятах масою 38–42 г [2].

Тварини були розподілені на групи так:

- 1) інтактні статевозрілі тварини;
- 2) 1-місячні щурята, отримані від інтактних тварин.

У кожній групі було по 8–10 особин.

Для визначення біохімічних показників у статевозрілих щурів і 1-місячних щурят серце та передню групу м'язів стегна тварин гомогенізували у 9-кратному об'ємі 0,32 Моль сахарози на 0,05 Моль трис-буфері, рН 7,36 і піддавали диференційному центрифугуванню. Для досліджень використовували мітохондрії, мітохондріальний супернатант експериментальних тварин [3].

Активність креатинкінази у м'язах визначали за початковою швидкістю оборотної реакції АДФ + КрФ \leftrightarrow АТФ + креатин при 37 °С та за часом інкубації 3 хв і виражали в наномолях креатину, який утворився, на 1 г білка

за 1 с, у крові — у наномолях на мілілітр за 1 с. Визначали активність ізоферменту КК-МВ аналогічно тому, як визначали загальну каталітичну активність КК, але у присутності антитіл до ізоферментних субодиниць КК-М [4].

Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) визначали за відновленням пірувату до лактату у присутності відновленого НАД. Активність ЛДГ оцінюється за швидкістю окиснення НАДН, яка реєструється спектрофотометрично та виражається у мікромолях НАДН на 1 мг білка у пробі за 1 хв інкубації.

Вміст лактату, пірувату визначали в ензиматичній реакції, яка каталізується ферментом ЛДГ, що додається у реакційну суміш, у присутності окисненої або відновленої форми НАД, нагромадження або втрата якої реєструється спектрофотометрично при 340 нм, і виражали у мікромолях на 1 г тканини [5].

Ізоферменти ЛДГ у тканинах виявляли за допомогою електрофорезу у поліакриламідному гелі та денситометрували [6].

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням комп'ютерних програм [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Активність креатинфосфокінази у серцевому м'язі статевозрілих щурів становить 6,321 нмоль/г за 1 с, що у 12,8 разу нижче, ніж активність її у скелетному м'язі, де вона становить 80,83 нмоль/г за 1 с (табл. 1).

Ізоферменти креатинфосфокінази у тканинах статевозрілих тварин розподіляються так. У скелетному м'язі вміст КК-ММ-форми дорівнює 72,75 нмоль/г за 1 с, що становить 90 % від усієї активності креатинфосфокінази, й у 30 разів більше КК-МВ-форми та 18 разів більше мт-КК-форми, активність яких у цій тканині — 2,425 і 4,042 нмоль/г за 1 с, що становить відповідно 3 та 5 % від усієї активності креатинфосфокінази.

У серцевому м'язі вміст КК-ММ-форми дорівнює 2,528 нмоль/г за 1 с, що становить 40 % від усієї активності, й удвічі перевищує активність КК-МВ-форми, яка становить 20 % і дорівнює 1,264 нмоль/г за 1 с. Активність міто-

Таблиця 1

Вміст креатину, креатиніну й активність креатинкінази у тканинах інтактних статевозрілих тварин, n=8

Тканина	Креатинкіназа			
	Загальна	КК-ММ	КК-МВ	мт-КК
Скелетний м'яз				
M±m	80,83± ±8,00	72,75± ±7,15	2,425± ±0,240	4,042± ±0,390
%	100	100	100	100
Серцевий м'яз				
M±m	6,321± ±0,420	2,528± ±0,250	1,264± ±0,120	2,212± ±0,210
%	100	100	100	100
Кров				
M±m	0,724± ±0,065	0,688± ±0,060	0,036± ±0,004	—
%	100	100	100	

Примітка. У табл. 1, 2: активність креатинкінази та її ізоферментів у тканинах виражено у наномолях на 1 г за секунду; у крові — у наномолях на 1 мл за секунду.

хондріального ізоензиму креатинфосфокінази мт-КК у цьому м'язі становить 35 % від загальної активності та дорівнює 2,212 нмоль/г за 1 с.

Значні відмінності у функціонуванні креатинкіназної системи спостерігаються у 1-місячних щурят (табл. 2). Це стосується ферменту креатинфосфокінази, активність якого у скелетному та серцевому м'язах вірогідно менша порівняно з дорослими і становить 61,26 нмоль/г за 1 с і 4,283 нмоль/г за 1 с відповідно.

Таблиця 2

Вміст креатину, креатиніну й активність креатинкінази у тканинах 1-місячних щурят, народжених від інтактних тварин, n=8

Тканина	Креатинкіназа			
	Загальна	КК-ММ	КК-МВ	мт-КК
Скелетний м'яз				
M±m	61,26± ±5,50	56,26± ±5,42	3,160± ±0,270	1,838± ±0,180
p	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Серцевий м'яз				
M±m	4,283± ±0,330	1,842± ±0,180	1,071± ±0,090	1,285± ±0,110
p	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Кров				
M±m	1,514± ±0,131	1,430± ±0,130	0,076± ±0,007	—
p	<0,05	<0,05	<0,05	

Примітка. У табл. 2–4: p — вірогідність відмінностей порівняно зі статевозрілими тваринами.

Характеризуючи ізоферментний спектр креатинфосфокінази у 1-місячних щурят, народжених від інтактних тварин, слід зазначити, що активність КК-ММ-форми у серцевому м'язі становить 1,842 нмоль/г за 1 с, що у 1,37 рази менше від активності у дорослих тварин, у скелетному м'язі активність цього ізозиму дорівнює 56,26 нмоль/г за 1 с, що значно менше від активності його у дорослих.

Активність КК-МВ-форми ферменту у серцевому м'язі становить 1,071 нмоль/г за 1 с, що трохи нижче порівняно зі статевозрілими тваринами, а ось активність її у скелетному м'язі дорівнює 3,160 нмоль/г за 1 с, що у 1,3 рази більше, ніж у дорослих тварин. Активність мт-КК-форми креатинфосфокінази у серцевому та скелетному м'язах становить відповідно 1,285 нмоль/г за 1 с і 1,838 нмоль/г за 1 с і значно менша порівняно зі статевозрілими тваринами.

Таким чином, у скелетному та серцевому м'язах інтактних 1-місячних щурят активність креатинфосфокінази значно нижча, ніж у статевозрілих тварин, головним чином, за рахунок зниження активності ММ-ізоформи ферменту, тим часом як МВ-ізоформа ферменту у міокарді істотно не змінена, а у скелетному м'язі на третину перевищує показники статевозрілих тварин. Активність мітохондріальної форми ферменту майже вдвічі нижча, ніж у дорослих тварин.

Скелетний м'яз відрізняється високою активністю гліколітичних процесів, що знаходить своє відображення в активності ЛДГ, що каталізує термінальний етап гліколізу (табл. 3). Якщо у міокарді статевозрілих тварин активність ЛДГ дорівнює 1,542 мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації, то у скелетних м'язах її активність становить 2,060 мкмоль/мг білка за 1 хв інкубації, що майже в 1,3 рази вище, ніж у серцевому м'язі. У 1-місячних щурят активність ЛДГ і в міокарді, і в скелетному м'язі достовірно перевищує таку у статевозрілих тварин і також спостерігається у 1,4 рази більша активність ферменту у скелетному м'язі порівняно з міокардом. Це накладає свій відбиток на вміст пірувату і лактату у тканинах. Концентрація цих субстратів у міокарді тварин обох вікових груп менша, ніж у скелетному м'язі. Вміст пірувату в м'язах інтактних статевозрілих тварин досягає 0,332 мкмоль/г тканини та лише незначно перевищує показники в міокарді тварин, однак кількість лактату вірогідно вища у скелетних м'язах, ніж у серці, у результаті чого відношення лактат/піруват у серцевому м'язі становить 8,929, тим часом як у скелетному досягає 10,021. Якщо оцінювати абсолютні показники, то для обох субстратів вони вірогідно вищі у 1-місячних щурят порівняно зі статевозрілими тваринами, але переважне нагромадження пірувату знижує редокс-потенціал лактат/піруват у тканинах 1-місячних щурят.

Активність лактатдегідрогенази та вміст метаболітів у тканинах інтактних статевозрілих тварин і 1-місячних щурят, n=10

Показник	Статевозрілі тварини		1-місячні щурята	
	Міокард	Скелетний м'яз	Міокард	Скелетний м'яз
ЛДГ				
M±m	1,542± ±0,076	2,060± ±0,094	1,876± ±0,081	2,651± ±0,096
p			<0,05	<0,05
Лактат				
M±m	2,768± ±0,191	3,327± ±0,165	3,286± ±0,163	3,884± ±0,205
p			<0,05	<0,05
Піруват				
M±m	0,310± ±0,015	0,332± ±0,018	0,376± ±0,017	0,406± ±0,022
p			<0,05	<0,05
Л/П	8,929	10,021	8,739	9,566

Примітка. Активність лактатдегідрогенази у міокарді та скелетних м'язах виражена у мікромолях на 1 мг білка за 1 хв; вміст лактату і пірувату — у мікромолях на 1 г тканини.

Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарда та скелетного м'яза інтактних статевозрілих тварин і 1-місячних щурят, %, n=10

Показник	Статевозрілі тварини		1-місячні щурята	
	Міокард	Скелетний м'яз	Міокард	Скелетний м'яз
ЛДГ ₁				
M±m	35,2±0,8	0,90± ±0,04	30,4±0,7	0,40± ±0,04
p			<0,05	<0,05
ЛДГ ₂				
M±m	34,7±0,9	2,8±0,3	29,3±0,8	1,2±0,1
p			<0,05	<0,05
ЛДГ ₃				
M±m	24,5±0,6	10,1±0,7	26,5±0,5	6,6±0,4
p			>0,05	<0,05
ЛДГ ₄				
M±m	4,9±0,5	13,2±1,1	9,4±1,0	15,8±1,2
p			<0,05	>0,05
ЛДГ ₅				
M±m	0,7±0,1	73,1±1,9	4,4±0,5	76,0±4,0
p			<0,05	>0,05

Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда статевозрілих тварин характеризується високим вмістом швидкомігруючих до анода ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂ (табл. 4). На їх частку припадає 70 % ферментативної активності ЛДГ у цій тканині. Значно менше міститься у тканині третьої фракції ферменту, а кількість ЛДГ₄ і, особливо, ЛДГ₅ вкрай мала. Якщо ЛДГ₃ забезпечує майже 25 % ферментативної активності у серці, то ЛДГ₄ — близько 5 % і ЛДГ₅ — до 1 %.

Ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів статевозрілих тварин представлений, головним чином, п'ятим ізоферментом, що досягає майже 3/4 загальної активності ферменту у цій тканині. Його активність більше ніж у 5 разів перевищує ЛДГ₄ і в 7 разів — ЛДГ₃. Вміст ЛДГ₂ і ЛДГ₁ становить приблизно 3 і 1 % відповідно від загальної активності ферменту.

Якщо врахувати, що швидкомігруючі ізоферменти ЛДГ інгібуються невеликими концентраціями пірувату й оптимальна його концентрація для ЛДГ₁ майже в 10 разів нижча, ніж для ЛДГ₅, а також те, що піруваткіназна реакція, продуктом якої є піруват, у скелетних м'язах у кілька разів вища, ніж у серцевому, стає зрозумілим переважне нагромадження лактату в скелетній мускулатурі. Отже, якщо більша частина пірувату, що утворюється у скелетних м'язах, іде на синтез лактату, то в міокарді піруват, піддаючись окисному декарбоксілюванню, вступає в реакції окиснювання у циклі трикарбонових кислот.

Особливістю ізоферментного спектра ЛДГ у тканинах щурят є те, що у міокарді суттєво знижено вміст ЛДГ₁ і ЛДГ₂. Їх кількість у 1,2 та в 1,13 разу відповідно менша порівняно зі статевозрілими тваринами. На цьому фоні дещо збільшується вміст ЛДГ₃, вміст ЛДГ₄ перевищує вдвічі, а ЛДГ₅ — більш як у 6 разів показники статевозрілих тварин. У скелетних м'язах щурят посилюється домінуючий вміст ЛДГ₅ і ЛДГ₄ і відбувається це за рахунок зниження активності ЛДГ₃ (більш як у 1,5 рази), ЛДГ₂ (більш як у 2,3 разу) та ЛДГ₁ (у 2,2 разу) порівняно зі статевозрілими тваринами. Отримані дані свідчать про те, що у міокарді та скелетних м'язах щурят більший відсоток ізоферментів, які сформовані з М-субодиниць, що функціонують у анаеробних умовах, а з віком, внаслідок епігенетичних перетворень, зростає вміст Н-субодиниць. Це підтверджується загальною активністю ферменту і вмістом метаболітів пірувату і лактату в обох тканинах.

Висновки

Креатинкіназна система щурят функціонально значно слабша, ніж у статевозрілих тварин, а підвищена активність креатинфосфокінази у крові щурят може відображати посилення проникності мітохондріальних мембран

тканин порівняно зі статевозрілими тваринами.

У міокарді та скелетних м'язах щурят більший відсоток ізоферментів, які сформовані з М-субодиниць, а з віком, внаслідок епігенетичних перетворень, зростає вміст Н-субодиниць, що впливає на спрямованість метаболізму вуглеводів у тканинах статевозрілих тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мардашко О. О. Біологічна та біоорганічна хімія : навч. посібник / О. О. Мардашко, Н. Є. Ясиненко. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – 342 с.

2. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, П. В. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К. : Вища шк., 1983. – 383 с.

3. Методы биохимических исследований / под. ред. М. И. Прохорова. – Л. : Изд. Ленинг. ун-та, 1982. – 239 с.

4. Степанов Г. Ф. Механізми порушення метаболізму креатину у щурят, народжених від опромінених тварин : дис. канд. мед. наук : 14.03.04 / Г. Ф. Степанов. – Одеса, 2005. – 145 с.

5. Bergmeyer H. Methoden der enzymatischen analyse V. 1–3 / H. Bergmeyer. – 2 Auflage. – Berlin : Akademieverlag, 1970.

7. А. с. 1196771 Украина. Способ получения электрофореграмм белковых веществ / А. А. Мардашко, / Г. С. Попик // Бюл. Изобретения и открытия. – 1985. – № 45. – С. 174.

8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

К. М. Усиченко, канд. мед. наук

ІМУНОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.2-08:612.017

Е. Н. Усыченко

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В обзоре представлены результаты последних исследований процессов межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток при хронических вирусных гепатитах, опосредованных цитокинами. Рассмотрены данные о функциональном полиморфизме генов цитокинов и их рецепторов при различных соматических заболеваниях, возможности связи аллельного полиморфизма генов цитокинов и также тяжести вирусных гепатитов и их последствий.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цитокины, аллельный полиморфизм генов.

UDC 616.36-002.2-08:612.017

К. М. Usychenko

IMMUNOGENETIC FEATURES OF CHRONIC VIRAL HEPATITES PATHOGENESIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

This review gives results of modern investigations of the processes of immune-competent cells intercellular relation at cytokine-mediated chronic viral hepatitis. There are highlighted the data about functional polymorphism of cytokines' genes and their receptors with different diseases, a possibility of connection of allelic polymorphism of cytokines' genes and severity of consequences of viral hepatitis.

Key words: chronic viral hepatitis, cytokines, polymorphism genes.

Парентеральні вірусні гепатити, спричинені вірусом гепатиту С (НСV) і вірусом гепатиту В (НВV), є серйозною медико-соціальною проблемою в усьому світі. Інфікованими є переважно люди молодого працездатного віку. Хронічні гепатити В (ХГВ) і С (ХГС) — основна причина хронічних дифузних захворювань печінки, частого формування цирозу, а також розвитку гепатоцелюлярної карциноми [1–3].

Сьогодні досягнуті певні успіхи у вивченні патогенезу ХГС і ХГВ, але механізми тривалої персистенції цих вірусів, прогресування хронічного процесу та його переходу в цироз печінки вивчені ще недостатньо.

Відомо, що захист організму від вірусної інфекції включає послідовну взаємодію збудника з факторами природженого та набутого імунітету. Серед факторів природженого імунітету основна роль у елімінації вірусів належить дендритним клітинам, макрофагам, натуральним кілерам (НК-клітини), макрофагам, цитокинам. Серед факторів набутого імунітету — субпопуляції специфічних Т- і В-клітин і антитіла [4; 5].

Патогенез ураження органів при гепатиті В визначається, в основному, взаємодією факторів вірусу та хазяїна, яка й визначає різні клінічні наслідки інфекції: від безсимптомної самовиліковної форми до хронічного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [6; 7].

На думку багатьох дослідників, у патогенезі хронічних вірусних інфекцій головне значення належить двом факторам: особливостям вірусу, залежно від стадії його життєдіяльності, та характеру імунної відповіді організму [8–10].

Тривала персистенція HCV визначається особливостями його структури та механізмом взаємодії з клітинами. При цьому кожний молекулярний компонент вірусу сприяє проникненню HCV у чутливу клітину, має виразний регуляторний вплив на мішень [10; 11].

При HCV-інфекції високий процент хронізації зумовлений, у першу чергу, унікальною здатністю HCV утворювати безліч одночасно існуючих імунологічно різних антигенних варіантів, здатних до адаптації та «вислизання» з-під нагляду імунної системи хазяїна [5; 9]. Вірус циркулює у вигляді гетерогенної суміші близькоспоріднених мутантних штамів («квазівидів») одного генотипу, але вони мають відмінності у варіабельних ділянках вірусного геному. Це, можливо, забезпечує неефективність елімінації HCV, його тривалу персистенцію в організмі людини та високу частоту хронізації інфекції [2; 8; 9].

Як відзначають Ю. В. Лобзин і співавт. [8], генетична неоднорідність HCV та імуногенетичні особливості організму хазяїна зумовлюють гетерогенність імунної відповіді на вірус і відмінності в перебігу та наслідках хвороби.

HBV характеризується високою частотою мутацій. Мутації в S-гені HBV і відповідні амінокислотні заміни в імунодомінантній α -домінанті HBsAg впливають на зв'язування з ним відповідних антитіл з HBsAg [6].

Відомо, що HBV не має прямої цитопатичної дії. Лізис інфікованих гепатоцитів визначається імунною відповіддю хазяїна. Недостатність лізису інфікованих вірусом гепатоцитів може бути пов'язана з посиленою супресорною T-клітинною функцією цитотоксичних лімфоцитів, а також наявністю блокуючих антитіл на клітинній мембрані [7].

У дослідженнях деяких авторів показано, що генотип головного комплексу гістосумісності (HLA) класу II є істотним фактором, який визначає наслідки взаємодії HBV з макроорганізмом, при цьому контроль сили імунної відповіді на HBV здійснюється взаємодією комплексу генів [4; 5].

До імунної відповіді на HBV- та HCV-інфекцію залучаються різні ланки імунної системи. При цьому клітинний імунітет відіграє провідну роль не тільки в елімінації вірусів, але й у хронізації HCV- та HBV-інфекції [7; 9].

Характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі T-лімфоцитів — хелперів, які відрізняються за спектром цитокінів, що ними продукуються. Згідно з сучасними даними, до системи цитокінів зараховують понад 200 поліпептидних речовин. Цитокіни — ендогенні медіатори, які синтезуються клітинами крові й імунної системи, при цьому гени деяких цито-

кінів експресуються в усіх клітинах організму. Найважливішою характеристикою цитокінів є відсутність антигенної специфічності та проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами. За функціональною активністю цитокіни розділяють на прозапальні (інтерлейкін (IL)-1 β , фактор некрозу пухлини (TNF- α), інтерферон (IFN- γ), IL-6, IL-12) і протизапальні (IL-4, IL-10).

Активация Th1, продукуючих IFN- γ , IL-2, TNF- α , приводить до стимуляції функцій T-лімфоцитів і макрофагів, розвитку імунної відповіді за клітинним типом, який відіграє вирішальну роль у захисті від внутрішньоклітинних мікроорганізмів, включаючи віруси. Цитокіни Th2-типу секретують IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 і стимулюють переважно гуморальну ланку імунітету.

Порушення балансу продукції цитокінів Th1/Th2 клітинами відіграє важливу роль у прогресуванні HCV- та HBV-інфекції [11; 12]. Однією з причин хронізації гепатитів B і C вважають такий дефект клітинного імунітету як порушення антигенспецифічної відповіді, спрямованої на елімінацію вірусу. Відомо, що ефективний клітинний імунітет багато в чому залежить від функціональної активності антигенпрезентуючих клітин, серед яких важливе місце належить дендритним клітинам. IFN- α -індукуючі дендритні клітини характеризуються затримкою диференціювання та дозрівання, що найбільш характерні для HCV-інфекції, а також у хворих на цироз печінки, незалежно від типу вірусу [13; 14].

У роботах деяких дослідників встановлений взаємозв'язок цитокінового профілю з прогнозом перебігу захворювання, що дозволяє судити про активність ХГС і його перехід у цироз печінки. При цьому виявлено збільшення концентрації цитокінів Th2 типу (IL-4, IL-10), прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α) у сироватці крові хворих на ХГС у міру зростання ступеня фіброзу, що дозволяє використовувати їх як маркери переходу захворювання у цироз печінки [12; 15].

Хронічний інфекційний процес є результатом порушень у одному або кількох компонентах імунної системи. Серед факторів природженого імунітету найважливішу роль у елімінації вірусів відіграють NK-клітини.

Відомо, що найважливішою функцією NK-клітин є здатність продукувати цитокіни: IFN- α , - β , - γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-8, TNF — і брати участь у регуляції природженого та набутого імунітету. Продукція IFN- α та - β приводить до супресії вірусної реплікації, спричинюючи синтез клітинних протеїнів, яким притаманна противірусна й імуномодулююча активність [16; 17].

Нині встановлено ще один рівень генетичного контролю варіабельності функціонування імунної системи, антигенспецифічної регуляції імунної відповіді. Так, крім генів HLA-системи, важливе місце у формуванні імунної відповіді належить поліморфним генам цитокінів, генам їх рецепторів і антагоністів. Показано, що рі-

вень продукції цитокінів про- та протизапальної природи та їх антагоністів, рівень експресії рецепторів до того або іншого цитокіну визначаються успадкованим людиною набором алельних варіантів генів цитокінів і генів їх рецепторів [18; 19].

Отримані дані про вплив функціонального поліморфізму генів, відповідальних за розпізнавання патогену та реалізуючих свою дію на початкових етапах запалення, а також на характер захисних реакцій і схильність до різних захворювань. Особливий інтерес становить функціональний поліморфізм генів цитокінів і їх рецепторів, які роблять найвагоміший внесок у регуляцію імунітету.

Встановлено, що найчастішою причиною відмінностей у структурі генів є точкові мутації — заміни поодиноких нуклеотидів, так звані сніпи. Значна кількість сніпів знайдена в генах практично всіх відомих цитокінів і їх рецепторів. Так, виявлено близько 20 замін поодиноких нуклеотидів у генах IL-1 α , IL-1 β , IL-1R1, IL-1RN, IL-2, IL-4, IL-4R, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α та ін. [20; 22–24]. При цьому показана їх асоціація з характером перебігу та наслідками інфекційного захворювання, ефективністю імуномодулюючої терапії [21; 22].

Характер функціонування цитокінової системи визначається кількома факторами, у тому числі й генетичними. Наявність сніпів у кодуючій частині може призводити до зміни амінокислотної послідовності білкового продукту, його конформації та біологічного ефекту. Наявність сніпів у регуляторній частині гена може спричинити зміну рівня його експресії та відповідно зміну кількості продукту (білка), що зумовлює виражену залежність характеру імунної відповіді від наявності сніпів і їх комбінацій [19; 21].

Вивчення транскрипторного контролю гена IL-10, який локалізується в першій хромосомі, становить особливий інтерес, оскільки IL-10 відіграє основну роль у регуляції запальної реакції та імунної відповіді як продукт Th2-клітин; IL-10 інгібує синтез низки цитокінів, що продукуються Th1, таких як IFN- γ , IL-2, TNF, а також IL-1, IL-6 [22; 24].

Поліморфні ділянки промотора IL-10G і IL-10R, що розрізняються за кількістю CA-повторів, можуть впливати на дизрегуляцію нормальних функцій В-клітин. Враховуючи, що IL-10 інгібує продукцію цитокінів, які продукуються Th1, можна передбачити, що присутність у гені алеля 1082A або IL-10R3 призведе до підвищеної продукції таких прозапальних цитокінів [19; 22].

Алельні варіанти регуляторних ділянок цитокінів зараховують до факторів, які регулюють інтенсивність запальних реакцій, ефективність імунних процесів, вираженість ангиогенезу, остеогенезу й інших процесів [21]. Деякі алельні варіанти цих генів виявляються переважно у хворих на серцево-судинні захворювання [25–27]. Інші алельні варіанти гена TNF- α і IL-4, IL-6, IL-10 спостерігаються в онкологічних хворих [28]. Також виявлений поліморфізм генів ци-

токінів при інфільтративному туберкульозі легень [29].

У літературі наведена невелика кількість досліджень алельного поліморфізму генів цитокінів у хворих на хронічні вірусні гепатити. На думку деяких авторів, алельний поліморфізм генів IL-4, IL-10, імовірно, є одним із можливих механізмів, які сприяють хронізації гепатитів В і С [30–32].

На думку А. О. Авдошиної і співавторів [30], на підставі аналізу частоти алельних варіантів генів цитокінів у деяких поліморфних ділянках є можливість із вірогідністю 95 % прогнозувати стан схильності до хронізації гепатиту С.

Важливе значення у протиінфекційному та протипухлинному захисті організму має IL-18 — один з основних імунорегуляторних цитокінів, що індукує продукцію IFN- γ [18; 19].

Належить IL-18 до плейотропних прозапальних цитокінів і стимулює продукцію IFN- γ , IFN- α , IL-1 β , IL-2, IL-8, бере участь у формуванні клітинного та гуморального імунітету. Крім того, описано, що у деяких випадках IL-18 може виступати як патогенетичний фактор у формуванні деяких захворювань, які супроводжуються гострим і хронічним запаленням. Продукується IL-18, в основному, макрофагами, у тому числі купферівськими клітинами печінки та дендритними клітинами, відіграє важливу роль у функціонуванні Th1. Для гена IL-18 виявлено понад 9 алельних варіантів, для IL-18 зв'язуючого білка — понад 11 алельних варіантів [20].

Також IL-18 здійснює різні впливи на імунокомпетентні клітини. Основний ефект IL-18 — індукція продукції IFN- γ Т- та НК-клітинами (природні кілери). У зв'язку з цим IL-18 був спочатку названий IFN- γ -індукуючим фактором. Для продукції IFN- γ Т-клітинами потрібна синергічна дія IL-18 і IL-12. НК-клітинам досить взаємодії лише з IL-18, проте синергічна дія IL-18 і IL-12 створює сильніший ефект [19].

Наведені дані про синергічну дію IL-18, IL-12 та інших цитокінів (IL-15, IL-2). Так, IL-2 й IL-18 спричинюють синергічну стимулювальну дію на проліферацію, цитотоксичність і продукцію IFN- γ мононуклеарними клітинами периферичної крові людини [19; 33].

До того ж IL-18 порушує баланс цитокінів на користь клітинного імунітету, стимулюючи не лише продукцію IFN- γ , IFN- α й IL-2, але й регулює перфорин-залежну цитотоксичність у механізмах клітинної міграції [33].

Особливий інтерес викликає вивчення поширеності варіантів гена IL-28. У працях деяких авторів показано, що генотип СС гена IL-28 у хромосомі 19q13, який кодує інтерферон λ 3, асоціюється з вищою частотою вірусологічної відповіді на стандартну противірусну терапію хронічного гепатиту С, ніж інші генотипи [34; 35].

Одним із нових напрямів у вивченні імунопатогенезу хронічних вірусних гепатитів є виявлення асоціації варіантів генів хемокінів і рецепторів хемокінів із характером перебігу та наслідками хронічних вірусних гепатитів [36].

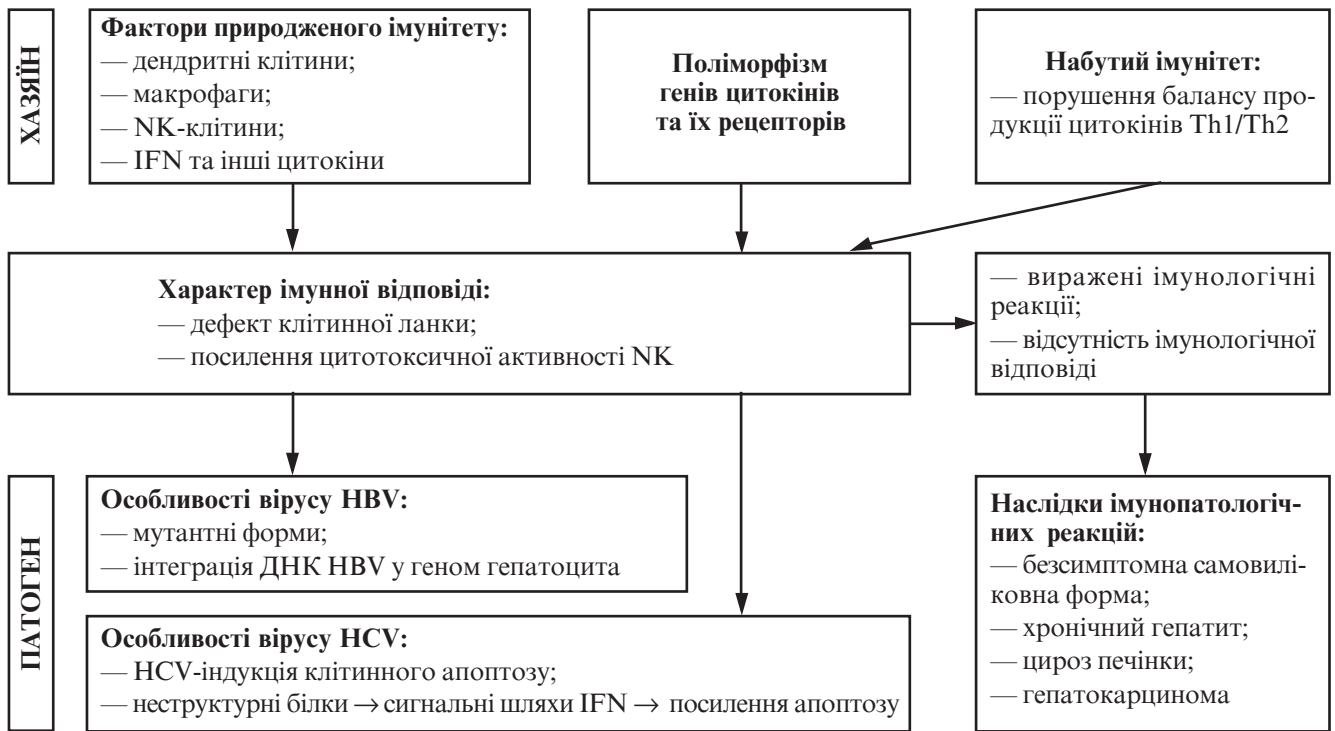


Рис. 1. Механізми тривалої персистенції HBV та HCV

Встановлено, що хемокини — маленькі катіонні білки, що зв'язують гепарин. Хемокини являють собою велике сімейство спеціальних цитокінів, контролюючих процеси міграції й активності клітин імунної системи. Вони утворюються з 66–76 амінокислотних залишків, нині ідентифіковано близько 40 хемокинів. За особливостями хімічної структури (конфігурації залишків цистеїну в N-кінці молекули) хемокини підрозділяють на 6 груп (сімейств): CC — містить два залишки цистеїну підряд; CXC — два залишки цистеїну, розділених варіабельною амінокислотою; CX3C — два залишки цистеїну, розділених 3 амінокислотними залишками та ін. [18; 36].

На рівні клітини біологічна активність хемокинів проявляється так: хемотаксис лейкоцитів, дегрануляція лейкоцитів. Хемокини беруть участь у різних процесах: циркуляції лімфоцитів, диференціюванні Th1/Th2, ангиогенезі, ангиостазі та ін. Функціонально CXC-хемокини активні щодо нейтрофілів і Т-лімфоцитів, а CC-хемокини — щодо моноцитів, базофілів і еозинофілів. Хемокини є медіаторами хронічного запалення, особливу увагу привертають рецептори хемокинів.

У дослідженнях К. В. Жданова і співавт. [36] встановлено, що ступінь ушкодження печінкової паренхіми зумовлений внутрішньопечінковою експресією мРНК МССР-1, а також вираженістю синтезу мРНК хемокинових рецепторів (CCr1, CCr2, CCr3 і CCr5) імунокомпетентними клітинами периферичної крові.

Таким чином, встановлено, що імунна система знаходиться під контролем двох основних рівнів генетичної регуляції, один із яких визначає

інтенсивність імунної відповіді до антигенних детермінант і пов'язаний з набором алельних варіантів генів гістосумісності, а інший пов'язаний з набором алельних варіантів генів цитокінів. Практичне значення має вивчення функціонального поліморфізму генів цитокінів і їх рецепторів, оскільки саме ці медіатори роблять найбільший внесок до регуляції імунітету (рис. 1).

Вивчення поліморфізму генів цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань, у тому числі вірусних гепатитів, дозволяє прогнозувати ризик розвитку патології, ступінь тяжкості перебігу та наслідки хвороби. Крім того, імунологічні дослідження дозволять у подальшому розробляти індивідуально спрямовану імунокорекцію та профілактичні підходи до розвитку імунопатології.

Імунна відповідь на HCV- та HBV-інфекцію включає різні ланки імунної системи. Послаблення продукції цитокінів клітинами Th1 сприяє вірусній персистенції. Взаємодія факторів вірусів HCV і HBV та організму хазяїна визначає різні клінічні наслідки інфекції: від безсимптомної самовиліковної форми до хронічного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Маркери парентеральних вірусних гепатитів у хворих на хронічні ураження печінки* / В. Ф. Марієвський, А. Л. Гураль, В. Р. Шагинян [та ін.] // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії: матеріали 8-го з'їзду інфекціоністів України, 6–8 жовтня 2010 р., Вінниця: тези доп. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – С. 84–85.

2. *Маев И. В. Хронический вирусный гепатит С — этиология, патогенез, лечение* // И. В. Маев, Т. В. Полунина,

Е. В. Полунина // Клиническая медицина. – 2009. – № 11. – С. 12–17.

3. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция / С. В. Федорченко. – К. : ВСИ Медицина, 2010. – 272 с.

4. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции / Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова, Е. В. Кабанова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2006. – № 7. – С. 109–116.

5. Семененко Т. А. Хронический гепатит В и проблемы персистенции вируса с позиций иммунопатогенеза заболевания / Т. А. Семененко // ЖМЭИ. – 2009. – № 4. – С. 33–39.

6. Иммунологическое распознавание мутантного HBsAg и эволюция вируса гепатита В / А. П. Суслев, А. И. Баженов, А. А. Фельдшерова // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2/3. – С. 247.

7. Маев И. В. Современные алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В / И. В. Маев, Т. В. Полунина, Е. В. Полунина // Клиническая медицина. – 2009. – № 8. – С. 7–12.

8. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю. В. Лобзин, Ю. В. Никитин, И. А. Сухина [и др.] // Журнал микробиологии. – 2007. – № 6. – С. 75–84.

9. Изменчивость генома HCV у больных вирусным гепатитом С в острую и хроническую фазы инфекции / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – № 4. – С. 47–55.

10. Особенности цитокинового профиля и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами В и С в сопоставлении с выраженностью морфологических изменений печени / А. С. Лазарева, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – № 4. – С. 55–60.

11. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях / И. О. Наследникова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 53–60.

12. Спектр цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом на различных стадиях заболевания / В. Ю. Никитин, И. А. Сухина, В. Н. Цыган [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2/3. – С. 236–237.

13. Фенотип и функции дендритных клеток у больных хроническими вирусными гепатитами / О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова, А. Е. Борисова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2/3. – С. 191–196.

14. Distinct subsets of human invariant NKT cells differentially regulate T-helper responses via dendritic cells / T. Y. Liu, Y. Uemura, M. Suzuki [et al.] // Eur. J. Immunology. – 2008. – Vol. 38, N 4. – P. 1012–1023.

15. Собчак Д. М. Оценка показателей реактивности иммунной системы у больных хроническим гепатитом С / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина // Терапевтический архив. – 2008. – № 2. – С. 61–66.

16. Natural killers cell functional dichotomy in chronic hepatitis C virus infection / B. Olivero, S. Varcheta, E. Paudice [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 31, N 3. – P. 1151–1160.

17. Натуральные киллеры Т-клетки лейкоцитарных инфильтратов печени больных с опухолевым процессом и вирусным гепатитом / О. В. Лебединская, И. Н. Кабановская, Н. К. Ахматова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 1/2. – С. 29–40.

18. Хаитов Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – 432 с.

19. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–21.

20. Полиморфизм одиночных нуклеотидов в генах цитокинов и их рецепторов: биологический эффект и мето-

ды идентификации / Д. Д. Абрамов, И. А. Кофнади, К. В. Уткин [и др.] // Иммунология. – 2011. – № 5. – С. 275–278.

21. Разработка методов для проведения широкомасштабных исследований полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа / И. В. Сергеев, М. Р. Хаитов, Д. Ю. Трофимов [и др.] // Физиология и патология иммунной системы. – 2009. – № 4. – С. 21.

22. Полиморфизм генов цитокинов как один из факторов демографической структуры европеоидного населения Сибири / В. И. Коненков, В. Ф. Прокофьев, А. В. Шевченко [и др.] // Иммунология. – 2011. – № 2. – С. 60–64.

23. Association of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha gene promoter region with outcome of hepatitis B virus infection / H. Q. Li, Z. Li, Y. Liu [et al.] // Wld J. Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, N 33. – P. 5213–5217.

24. Reed G. H. High-resolution DNA meeting analysis for simple and efficient molecular diagnostics / G. H. Reed, J. O. Kent, C. T. Witter // Pharmacogenomics. – 2007. – Vol. 8. – P. 597–608.

25. Полиморфные маркеры G2667C, G3014A, C3872T, A5237G гена CRP и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца / К. А. Благодатских, А. Г. Никитин, А. А. Пушкин [и др.] // Медицинская генетика. – 2011. – № 4. – С. 3–8.

26. Association of polymorphisms in platelet and hemostasis system genes with acute myocardial infarction / J. W. Knowles, H. Wang, H. Itakura [et al.] // Am. Heart. J. – 2007. – Vol. 54, N 6. – P. 1052–1058.

27. Выявление полиморфизма GLY389ARG гена β 1-адренорецептора на риск развития, характер течения и эффективность лечения карведилолом хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, С. Н. Шилов, Е. Н. Березикова [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 92, № 12. – С. 22–28.

28. Полиморфизм промоторного региона генов IL-4, IL-6 и IL-10 у пациенток с раком молочной железы / А. В. Шевченко, О. В. Голованова, М. Ю. Коломейчук [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 21–28.

29. Полиморфизм генов ИЛ-2 и ИЛ-4 при инфильтративном туберкулезе / И. О. Наследникова, О. И. Уразова, В. В. Новицкий [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 2. – С. 88–92.

30. Прогноз предрасположенности человека к развитию вирусного гепатита С по полиморфизмам генов цитокинов G-308A-TNFA, T-330 GIL-2, C-590 TIL-4, C703TIL-5 и C-592 AIL-10 / В. В. Авдошина, В. В. Дортман, В. И. Коненков [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5/6. – С. 715–720.

31. Распределение аллелей полиморфных участков промоторов генов интерлейкина 4С-590 и генов-рецепторов к нему среди больных вирусным гепатитом С / В. В. Авдошина, В. И. Коненков, В. В. Дортман [и др.] // Журнал микробиологии. – 2007. – № 1. – С. 43–46.

32. Влияние полиморфизма генов иммунной системы на исход хронической HCV-инфекции / А. О. Романов, Т. В. Беляева, Е. В. Эсауленко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2/3. – С. 285–286.

33. Якушенко Е. В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе / Е. В. Якушенко, Ю. А. Лопатникова, С. В. Сеников // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 355–364.

34. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment — induced viral clearance / D. Ge, I. Fellay, A. I. Thompson [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461. – P. 399–401.

35. IL-28 is associated with response to chronic hepatitis C interferon alpha and ribavirin therapy / V. Sappiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel [et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, N 10. – P. 1100–1104.

36. Экспрессия хемокинов и их рецепторов в крови и ткани печени при хроническом вирусном гепатите С / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, В. С. Чирский [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4/5. – С. 379–388.

УДК 61(477.74-25)(092)ЛАВРОВ

К. К. Васильев, д-р мед. наук, проф.,
М. С. Бекало,
В. И. Кресюн, д-р мед. наук, проф.,
В. В. Годован, д-р мед. наук, проф.

**ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
ОДЕССКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА
ПРОФЕССОР Д. М. ЛАВРОВ (1867–1928)**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 61(477.74-25)(092)Лавров

К. К. Васильев, М. С. Бекало, В. И. Кресюн, В. В. Годован
ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ ФАРМАКОЛОГІЇ ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ІНСТИТУТУ ПРО-
ФЕСОР Д. М. ЛАВРОВ (1867–1928)

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У статті вперше детально досліджується життя та діяльність професора-фармаколога Давида Мелітоновича Лаврова (1867–1928), який послідовно очолював кафедри фармакології в Юр'єві (нині Тарту, Естонія), у Воронежі й Одесі.

Ключові слова: Давид Мелітонович Лавров, історія фармакології, історія кафедр фармакології.

UDC 61(477.74-25)(092)Лавров

K. K. Vasylyev, M. S. Bekalo, V. Y. Kresyun, V. V. Godovan
HEAD OF PHARMACOLOGY DEPARTMENT OF
THE ODESSA MEDICAL INSTITUTE PROFESSOR D. M. LAVROV (1867–1928)

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The life and work of professor pharmacologist David Melitonovich Lavrov (1867–1928), who consistently headed the pharmacology department in Yuryev (now Tartu, Estonia), Voronezh and Odessa, was studied in detail for the first time in this article.

Key words: David Melitonovich Lavrov, history of pharmacology, history of pharmacology departments.

Давид Мелітонович Лавров — один из крупнейших отечественных фармакологов и биохимиков, информацию о котором можно найти в энциклопедиях и биографических справочниках [1–5]. Были также изданы юбилейные статьи [6–7] и статьи в связи с его кончиной [8–10], и, наконец, опубликована работа о его деятельности в Юрьевском (ныне Тартуский, Эстония) университете [11].

Цель данного исследования — привлечь новые как неопубликованные (архивные), так и опубликованные материалы, что позволит восполнить существующие пробелы, устранить ошибочные утверждения и неточности, с современных позиций осветить жизнь и деятельность профессора Д. М. Лаврова.

Он родился 9/21 июня 1867 г. в г. Ельце Орловской губернии (ныне Липецкая обл. РФ) в семье потомственного почетного гражданина. Среднее образование Д. М. Лавров получил в Елецкой гимназии, которую окончил с золотой

медалью в 1886 г. В том же году был зачислен студентом естественного отделения физико-математического факультета Московского университета. В 1890 г., после прослушивания полного курса наук этого факультета, испытательной комиссией при университете Давид Лавров был удостоен диплома 1-й степени. В том же году как окончивший естественное отделение сразу был принят студентом 5-го семестра медицинского факультета университета. Этот факультет окончил в ноябре 1893 г. При получении своего первого высшего образования Давид Лавров приобрел солидную химическую подготовку у химика-органика профессора Владимира Васильевича Марковникова (1838–1904), у которого выполнил свою первую научную работу «О гидрогенизации кислот бензолового ряда». Результаты этого исследования студента Д. М. Лаврова вошли в публикацию В. В. Марковникова, о чем профессор сделал соответствующее указание в своей статье [12].

Получив диплом лекаря, Давид Мелитонович стал специализироваться по внутренним болезням. В 1894 г. он состоял экстерном при терапевтической клинике Московского университета у профессора К. М. Павлинова (1845–1933).

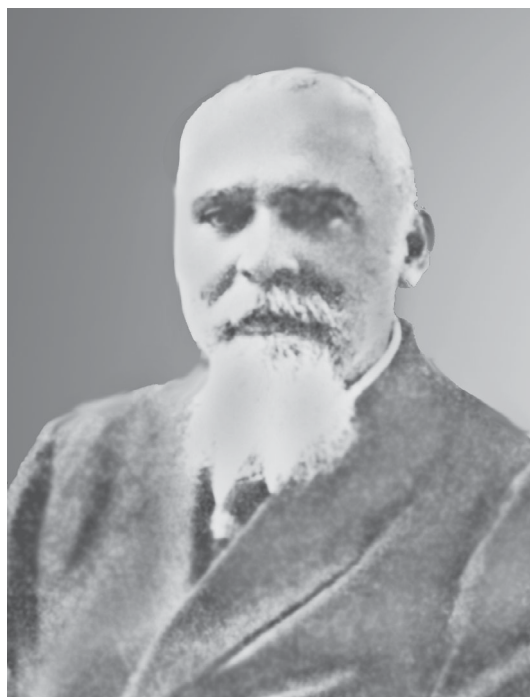
Затем Д. Лавров переезжает в столицу. Здесь в 1895–1897 гг. он был сверхштатным ординатором в терапевтическом отделении Обуховской городской больницы для чернорабочих.

Одновременно — с сентября 1895 г. — Давид Мелитонович занимается научной работой в качестве врача-экстерна при кафедре физиологической химии Петербургской военно-медицинской академии (ПВМА) у профессора Александра Яковлевича Данилевского (1838–1923). Профессор Данилевский, создатель крупной биохимической школы, много внимания уделял протеолитическим ферментам и химии белков, поэтому вполне закономерен выбор темы диссертационной работы Д. М. Лавровым — о химизме пептического и триптического переваривания белковых веществ, разрабатывая которую Давид Мелитонович установил, что длительное пептическое и триптическое переваривание может совершенно разрушить белки, которые не дают даже биуретовой реакции [13–14]. Успешная защита диссертации состоялась в 1897 г. (удостоен степени доктора медицины конференцией ПВМА 13/25.12.1897 г.) [15]. Цензорами (официальными оппонентами) на защите были профессор А. Я. Данилевский, химик-органик профессор А. П. Дианин (1851–1918), а также приват-доцент П. Я. Борисов (1864–1916), ставший через пять лет первым заведующим кафедрой фармакологии в Одессе.

С сентября 1898 г. по сентябрь 1900 г. Д. М. Лавров стажировался за границей. Он работал в Марбургском университете у физиолога-химика Альбрехта Косселя (A. Kossel, 1853–1927), который занимался изучением химического состава белков и в 1910 г. получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за свои работы о белках и нуклеиновых веществах. В 1884 г. профессор Коссель описал гистоны, а, по его предложению, Д. М. Лавровым были изучены продукты распада гистона лейкоцитов [16].

Затем Давид Мелитонович побывал у химика Вильгельма Оствальда (W.-F. Ostwald, 1853–1932) — уроженца Российской империи и лауреата Нобелевской премии по химии 1909 г., который в то время был уже профессором не Рижского политехнического училища, а Лейпцигского университета. Нет сведений о том, что Д. М. Лавров проводил исследования в Лейпциге, но о своем посещении профессора Оствальда он всегда указывал в автобиографиях.

И, наконец, Д. М. Лавров работал у заведующего кафедрой фармакологии Кенигсбергского университета Макса Яффе (M. Jaffe, 1841–1911). В центре внимания последнего была также проб-



Профессор Д. М. Лавров

лема биотрансформации лекарственных веществ. По предложению профессора М. Яффе, Давид Мелитонович исследовал роль антипирина в животном организме, который в 1883 г. был синтезирован и стал одним из первых синтетических анальгетиков, производных пиразолона, нашедших применение в медицине. Результаты этой работы были доложены Д. М. Лавровым на заседании Общества русских врачей в Петербурге 9 ноября 1900 г. [17]. Он доказал превращение антипирина в организме собак в оксиантипирин и выделение его в парном соединении с гликуроновой кислотой, образуемом вхождением последней в оксиантипирин [18–20].

Вернувшись на родину, с октября 1900 г. Д. М. Лавров стал работать в химическом отделе Императорского института экспериментальной медицины (ИИЭМ) у биохимика Марцелия Вильгельмовича Ненцкого (1847–1901). С 18.02/3.03.1902 г. в том же ИИЭМ он — помощник заведующего особой лабораторией по заготовлению противочумных препаратов. Одновременно — с 1901 г. — Д. М. Лавров был приват-доцентом ПВМА.

9 ноября 1900 г., как указано выше, Д. М. Лавров делает доклад в Обществе русских врачей в Петербурге, где его выдвинули в действительные члены Общества [21]. Но, в соответствии с уставом Общества, только на следующем заседании — 12 декабря 1900 г. — прошла баллотировка и Давид Мелитонович был избран [22].

В 1902 г. освободилась должность на кафедре фармакологии, диететики и истории медицины в Юрьевском университете, так как профессор С. И. Чирвинский (1849–1923) перешел в Московский университет. Д. М. Лавров по

конкурсу был избран на вакантную должность на этой кафедре, и с 25.03/7.04.1903 г. он — экстраординарный профессор (с 1911 г. — ординарный профессор) в Юрьеве. С осени 1904 г. на кафедре с ним работает выпускник медицинского факультета Юрьевского университета 1902 г. Василий Николаевич Воронцов (1877–1953) — сначала сверхштатным, а затем (с 20 января/2 февраля 1905 г.) штатным ассистентом. Последний, после защиты докторской диссертации, в 1911 г. стал приват-доцентом.

Курс фармакологии с токсикологией, рецептурой и учением о минеральных водах преподавался студентам-медикам в течение двух семестров. Каждую неделю 6 часов лекций. Что касается практических занятий, то они были необязательны и на них отводилось 2 часа в неделю. Кроме того, для слушателей фармации (будущих провизоров) читался 1 час лекций в неделю в течение 2 семестров [23–24].

В 1909–1911 гг. Д. М. Лавров был деканом медицинского факультета. В тот период медицинский факультет интенсивно развивался — проектировались и возводились новые учебные корпуса.

В Юрьеве Д. М. Лавров, используя биохимические методы, продолжил исследование химизма переваривания белков. Им было показано, что при переваривании белков с 0,5%-й соляной кислотой и пепсином конечными продуктами являются моноаминовые кислоты, не осаждаемые фосфорно-вольфрамовой кислотой. Он доказал также, что в действии искусственного и натурального желудочного сока нет принципиальной разницы в отношении конечных продуктов переваривания [25; 26]. Кроме того, ученый показал, что при пепсиновом переваривании белков (казеин) образуется два типа коагулез (белковых осадков), а именно: тип коагулез, получаемых из продуктов переваривания, альбумозного характера и тип коагулез, носящий характер полипептидов [27–29].

В рамках этого научного направления под руководством профессора Д. М. Лаврова была защищена диссертация на степень магистра фармации Эдуарда Ивановича Свирловского «К вопросу о действии разведенной соляной кислоты на белковые вещества» [30]. Им было показано, что 0,5%-я соляная кислота подвергает белки такому же гидролитическому расщеплению, какое, в общих чертах, наблюдается при гидролизе этих белковых веществ, производимом с помощью пепсина в присутствии 0,5%-й соляной кислоты, а именно с возникновением в итоге моноаминокислот. Однако в последнем случае (при одновременном присутствии пепсина) расщепление белков совершается гораздо быстрее. Таким образом, исследование Э. И. Свирловского подтвердили заключения Д. М. Лаврова о том, что соляная кислота является вполне само-

стоятельным гидролитическим агентом и действие ее лишь усиливается катализатором — пепсином.

Из лаборатории профессора Лаврова вышла диссертационная работа Федора Тимофеевича Тюльпина (1866–1942), который впоследствии возглавил одну из терапевтических кафедр в Новороссийском университете (Одесском медицинском институте). В этой диссертации на степень доктора медицины, успешно защищенной в 1906 г., автор исследовал действие цинковой пыли на лаковую кровь. К тому времени еще недостаточно было выяснено действие солей тяжелых металлов на белковые вещества, причем немногочисленные экспериментальные данные, касающиеся так или иначе этого вопроса, были противоречивыми. Д. М. Лавров поставил перед диссертантом цель — выяснить, пригоден ли метод осаждения лаковой крови с помощью цинка для изолирования из крови могущих находиться в ней таких токсинов, как рицин. Ф. Т. Тюльпиным было показано, что рассматриваемый метод обнаружения в крови и изолирования из нее рицина является совершенно неподходящим [31].

Под руководством профессора Лаврова была подготовлена еще одна диссертация на степень доктора медицины — это работа В. Н. Воронцова. Он исследовал обезвреживающую и защитную роль печени при отравлениях. Им было доказано, что изолированная и отмытая от крови печень различных животных ослабляет токсичность растворов кураре, никотина, аконитина, мускарина, дигиталеина, хлористого бария, атропина, физостигмина, рицина, пикротоксина, фенола, стрихнина, адреналина и др. Ослабление токсичности ядов зависело, прежде всего, от прямого связывания печенью определенного количества яда [32–33].

В лаборатории профессора Лаврова работали и студенты. Некоторые из студенческих работ были удостоены медицинским факультетом золотых медалей: «Осаждение фосфорно-вольфрамовой кислотой продуктов гидролитического разложения белковых веществ» М. А. Вильберга [34], «Влияние лецитинов на деятельность вырезанного сердца животных» М. В. Кацнельсона [35], «Влияние лекарственных веществ на способность вырезанной печени задерживать яды» А. Р. Лейбовича [36], «Действие лекарственных веществ на способность вырезанной печени задерживать гесп. разрушать этиловый спирт» Е. И. Худницкого [37].

С 1910 г. профессор Лавров сосредоточивает свое внимание на разработке фармакологических проблем. С этого времени в центре его интересов находится изучение фармакодинамических свойств лецитинов.

Лецитин первым получил французский химик и фармацевт Теодор-Николай Гоблей (Т.-Н.

Gobley, 1811–1876). В 1846 г. он выделил из куриных яичных желтков содержащее фосфор соединение, которое в 1850 г. он же предложил называть лецитином, что является производным от древнегреческого слова *λεκιθος* (*lekithos*) — желток. Прошло достаточно времени после этого открытия. Химические свойства фосфатидилхолинов были выяснены в их основных чертах, но что касается фармакодинамических, равно как и терапевтических свойств лецитинов, то они были мало исследованы.

Д. М. Лавровым был разработан способ приготовления препарата лецитина из яичного желтка. В опытах с введением лецитинов непосредственно в кровь животным (кроликам, кошкам, собакам) в относительно больших дозах (преследовалась цель выяснения их безопасности) ученый показал, что эти липоиды довольно хорошо переносятся лабораторными животными [38–39].

Профессором Лавровым (совместно с В. Н. Воронцовым) были поставлены опыты с целью исследования влияния лецитинов на сердце в тех случаях, когда этот орган подвергается острому отравлению. Они доказали, что в животном организме лецитины способны действовать оживляюще на сердце, отравленное этиловым спиртом, хлоралгидратом, серным эфиром, хлороформом и мускарином [40; 41].

Профессором Лавровым были проведены опыты на лягушках (*rana temporaria*) с введением лецитинов при отравлении стрихнином, кураре, этиловым спиртом, фенолом, хлороформом, серным эфиром, хлоралгидратом, желтым фосфором, сулемой, рицином. Ученый показал, что лецитины несомненно влияют на физиологическое действие указанных веществ, причем их влияние существенно зависит от фармакодинамической природы яда, величины применяемой дозы лецитинов, способа введения в организм и от общего состояния организма [42–44].

В лаборатории профессора Д. М. Лаврова и под его руководством Эрлих Рейнардович Ганшмидт исследовал влияние лецитинов на действие лекарственных веществ у теплокровных животных. Он показал, что лецитины, вводимые парентерально или непосредственно в кровь, влияют в известных пределах на резорбтивные действия веществ, вводимых в организм, обладающих той или иной фармакодинамикой [45].

В Юрьеве профессор Д. М. Лавров стал членом-учредителем Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Юрьевском университете, а затем принимал деятельное участие в работе этого общества. Первое учредительное заседание Медицинского общества состоялось 4/17 апреля 1907 г., а после утверждения его устава состоялось первое очередное заседание — 21 октября/3 ноября 1908 г. [46], а 24 октября/6 ноября 1912 г. на годовом (итоговом) заседании Д. М. Лаврова избрали председателем Медицинского общества [47], он был им по 23 октября /5 ноября 1913 г. [48]. Общество предо-

ставило Давиду Мелитоновичу возможность произнести речь на своем годовом (итоговом) заседании 14/27 ноября 1914 г. [49]. Речь Д. М. Лаврова, в которой он рассмотрел изменения представлений о происхождении заболеваний с древности до XX века, была посвящена «Учениям о сущности болезней» [50].

В летнее каникулярное время университет неоднократно командировал Давида Мелитоновича «с ученой целью» за границу: в 1904 г. — в Лондон, в 1907 г. — в Германию, Францию и Австро-Венгрию «для ознакомления с постановкой лечебного дела курортов и с их общим устройством»; в 1908 г. — снова в Германию, Францию и Австро-Венгрию. Последующие заграничные командировки были в 1909, 1910 и 1913 гг.

О результатах своих поездок Д. М. Лавров докладывал Медицинскому обществу имени Н. И. Пирогова при Юрьевском университете. Так, 23 октября/5 ноября 1910 г. он сделал сообщение «Германские курорты лечебных вод поваренной соли», в котором обобщил результаты своих наблюдений курортной терапии в Германской и Австро-Венгерской империях. Ученый указывал, что назревает все большая общественная потребность в благоустроенных курортах, в связи с тем что все более широкие слои населения начинают обращаться за врачебной помощью на курортах. Вместе с тем, наши сведения о влиянии минеральных вод, главной составной частью сухого остатка которых является поваренная соль, основаны во многих случаях на эмпирических данных, а фармакодинамика этих вод выяснена недостаточно. Профессор Д. М. Лавров отмечал, что в курортном лечении, наряду с наружным применением минеральных вод, выдающегося развития достигло и употребление искусственно приготовляемых вод. Вспомогательно используются солевые рассолы, углекислота и торф. И, кроме того, в качестве вспомогательной терапии значительное лечебное применение находят пневмотерапия, механотерапия, ингаляции и т. п. Характерная черта европейского курорта — высокая культура, которая создает известного рода атмосферу, дает себя чувствовать довольно осязательно в разнообразных деталях курортной жизни [51].

В 1914 г. началась Первая мировая война. Со следующего года профессор работает в качестве консультанта от Российского общества Красного Креста по противогазовой обороне на Северо-Западном, Западном, Юго-Западном и Румынском фронтах.

В ходе Первой мировой войны Юрьев был оккупирован немцами. В связи с этим в 1918 г. университет был эвакуирован в Воронеж, где и остался. В 1918–1922 гг. в Воронежском университете профессор Лавров стал завкафедрой фармакологии. Был в составе комиссии по устройству в Воронеже университета в качестве представителя от медицинского факультета

(1918), а в 1921 г. его командировывают в Эстонию по делам бывшего Юрьевского университета. Кроме того, в июне 1921 г. был в командировке «для ознакомления с научной литературой по специальности и с научной работой в высших школах Москвы и Петрограда, а также для приобретения научных и учебных пособий и заказа научных и лабораторных приборов».

Вместе с тем, профессор Д. М. Лавров ищет возможности для переезда в другой вуз, где существовали бы лучшие условия для научной работы. Ведь в Воронеже отсутствовала лаборатория, которая была бы достаточно хорошо оборудована, а в условиях послевоенной разрухи оборудовать ее должным образом не представлялось возможным. В то время в Одессе оставалась вакантной должность на сравнительно хорошо обеспеченной кафедре фармакологии, на которую Д. М. Лавров и был избран [52].

В 1922–1928 гг. профессор Д. М. Лавров заведует кафедрой фармакологии в Одесском медицинском институте (ныне Одесский национальный медицинский университет), а в Воронеже кафедру возглавил его ученик В. Н. Воронцов [53].

В 1922 г. профессором Лавровым в Одессе были введены практические занятия для студентов по экспериментальной фармакологии и рецептуре. Фармакология читалась на 3-м курсе в осеннем и весеннем семестрах по 4 часа в неделю. В связи с закрытием кафедры фармации и фармакогнозии в Одесском медицинском институте (в 1922 г.), изучение элементарных сведений по фармации было включено в курс фармакологии. Для практических работ по частной фармакологии отводился 1 час в неделю. Рецептура также изучалась на практических занятиях. Штат кафедры состоял в то время из 4 человек: профессора, двух ассистентов и одного служителя.

В 1923 г. профессор Д. М. Лавров издал в Одессе руководство для врачей и студентов по фармакологии и токсикологии [54]. Главное внимание в нем уделялось фармакодинамике, а не фармакотерапии. В состав этого руководства вошел только тот материал, который представлял на тот момент наибольшую научную состоятельность, являясь более или менее общепринятым. В 1930 г. руководство Д. М. Лаврова было издано на украинском языке [55]. Этот труд был первым оригинальным руководством по фармакологии, увидевшим свет при советской власти.

Итогом педагогической деятельности Давида Мелитоновича стало также изложение бальнеотерапии в коллективном руководстве по терапии для врачей и студентов [56].

В Одессе профессор Д. М. Лавров продолжает заниматься изучением фармакологических свойств лецитинов [57–60], издает работы о влиянии голодания на содержание фосфатидов у лягушек [61; 62] и о способности морфия вызывать судороги у кроликов [63].

В январе 1924 г. Д. М. Лавров был назначен председателем аптечной комиссии для наблюдения за правильной деятельностью центральной аптеки Одесского медицинского института.

Д. М. Лавров скончался 26 декабря 1928 г. в Одессе и был похоронен на Втором христианском кладбище (22-й участок). На более чем скромном надгробии выбито: «Профессор Давид Мелитонович Лавров. 1867–1928».

Выводы

1. Высшее образование Д. М. Лавров получил в Московском университете на естественном отделении (1890) и на медицинском факультете (1893). Еще будучи студентом, он специально занимался у химика-органика В. В. Марковникова, у которого выполнил свою первую научную работу.

2. В 1897 г. Д. М. Лавров защитил диссертацию на степень доктора медицины, подготовленную в лаборатории физиологической химии А. Я. Данилевского. Работа под руководством профессора Данилевского способствовала формированию научного направления Д. М. Лаврова — исследования химизма переваривания белков.

3. В дальнейшем Д. М. Лавров работал в лабораториях биохимиков А. Косселя и М. В. Ненцкого, биохимика и фармаколога М. Яффе, что наложило глубокий отпечаток на последующую его научную деятельность. Об этом свидетельствуют не только его биохимические работы, но и исследования по фармакологии, для которых характерно стремление использовать для решения фармакологических вопросов биохимические методы.

4. В 1903–1918 гг. Д. М. Лавров заведовал кафедрой фармакологии в Юрьевском (ныне Тартуский) университете. В этот период осуществился переход научных интересов Д. М. Лаврова от области физиологической химии (биохимии) в область экспериментальной фармакологии.

5. В 1918–1922 гг. Д. М. Лавров возглавлял кафедру фармакологии в Воронежском университете, а в 1922–1928 гг. — кафедру фармакологии в Одесском медицинском институте. В эти годы его научные интересы были сосредоточены в основном на изучении действия лецитина на животный организм и исследовании роли лецитина в механизме действия различных лекарственных веществ, то есть на том научном направлении, которое сложилось у него в юрьевский период его деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лавров Д. М. // Новый энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. – СПб., 1915. – Т. 23. – Стб. 857; то же // Энциклопедический словарь Брокгауз и Ефрон. Биографии. – М., 1997. – Т. 6. – С. 479; то же // Русский биографический словарь. – М., 2001. – Т. 9. – С. 196. – Режим доступа : <http://www.rulex.ru/01120023.htm>

2. Лавров Д. М. // Большая медицинская энциклопедия. 1-е изд. – М., 1930. – Т. 15. – Стб. 293.

3. Золотарев А. Е. Лавров Д. М. / А. Е. Золотарев, И. И. Ильин, Л. Г. Луки // Биографический словарь профессоров Одесского медицинского института имени Н. И. Пирогова (1900–1990). – Одесса, 1992. – С. 159.

4. Лавров Д. М. // Русская интеллигенция. Автобиографии и биографические документы в собрании С. А. Венгерова : аннотированный указатель. – СПб., 2001. – Т. 1. – С. 567.

5. Волков В. А. Лавров Д. М. / В. А. Волков, М. В. Куликова // Российская профессура XVIII — начала XX в. Биологические и медико-биологические науки. Биографический словарь. – СПб., 2003. – С. 268.

6. Цыганов С. В. Профессор Давид Мелитонович Лавров / С. В. Цыганов // Одесский медицинский журнал. – 1928. – № 9. – С. 665–667.

7. Цыганов С. В. К истории отечественной фармакологии: профессор Д. М. Лавров / С. В. Цыганов // Фармакология и токсикология. – 1951. – № 1. – С. 55–58.

8. Цыганов С. В. Профессор Давид Мелитонович Лавров. Некролог / С. В. Цыганов // Український медичний архів. – 1929. – Т. 4, зошит 1. – С. 172–174.

9. Воронцов В. Н. Научная деятельность проф. Д. М. Лаврова / В. Н. Воронцов // Русский физиологический журнал. – 1929. – Т. 12, № 3. – С. 173–178.

10. Покровский Г. Н. Воспоминания о совместной работе с проф. Д. М. Лавровым на фронте и в химическом комитете / Г. Н. Покровский // Русский физиологический журнал. – 1929. – Т. 12, № 3. – С. 179–182.

11. Алликметс Л. Х. Деятельность профессора Давида Лаврова на кафедре фармакологии Тартуского университета / Л. Х. Алликметс, Э. Г. Кяэр-Кингсепп // Вопросы истории Тартуского университета. – Тарту, 1981. – Т. 12. – С. 24–30.

12. Markownikoff W. Ueber die Hextranaphtensaure (Hexahydrobenzoesaure) / W. Markownikoff // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. – 1892. – Bd. 25. – S. 3355–3366.

13. Лавров Д. М. К вопросу о химизме пептического и триптического перевариваний альбуминов (Предварительное сообщение) / Д. М. Лавров // Врач. – 1897. – № 11. – С. 313.

14. Lawrow D. Zur Kenntniss des Chemismus der peptischen und tryptischen Verdauung der Eiweissstoffe / D. Lawrow // Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1898. – Bd. 26. – S. 513–523.

15. Лавров Д. М. К вопросу о химизме пептического и триптического переваривания белковых веществ / Д. М. Лавров. – СПб., 1897. – 120 с.; реферат данной диссертационной работы опубликован на немецком языке: Lawrow D. Zur Kenntniss des Chemismus der peptischen und tryptischen Verdauung der Eiweissstoffe. Inaug.-Diss. Petersburg 1897 (russ.) // Jahresbericht über die Fortschritte der Thier-Chemie oder der physiologischen und pathologischen Chemie. – 1899. – Bd. 29. – S. 55–56.

16. Lawrow D. Ueber die Spaltungsprodukte des Histons von Leucocyten / D. Lawrow // Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1899. – Bd. 28. – S. 388–398.

17. Лавров Д. М. О выделении антипирина из животного организма / Д. М. Лавров // Труды Общества русских врачей в Петербурге за 1900–1901 год. – СПб., 1901. – Год 68, ноябрь–декабрь 1900 г. – С. 105–109; прения по докладу, с. 109–110.

18. Лавров Д. М. О выделении антипирина из животного организма / Д. М. Лавров // Больничная газета Боткина. – 1900. – № 49. – Стб. 2265–2268.

19. Lawrow D. Die Ausscheidung des Antipyrins aus dem Thierkörper. Vorläufige Mittheilung / D. Lawrow // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. – 1900. – Bd. 33. – S. 2344–2346.

20. Lawrow D. Ueber die Ausscheidung des Antipyrins aus dem thierischen Organismus / D. Lawrow // Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1901. – Bd. 32. – S. 111–120.

21. Протокол заседания 9 ноября 1900 г. // Труды Общества русских врачей в С.-Петербурге с приложением про-

токолов заседаний Общества за 1900–1901 год. – СПб., 1901. – 68-й год, ноябрь–декабрь 1900 г. – С. 248–249.

22. Протокол заседания 12 декабря 1900 г. // Труды Общества русских врачей в С.-Петербурге с приложением протоколов заседаний Общества за 1900–1901 год. – СПб., 1901. – 68-й год, ноябрь–декабрь 1900 г. – С. 250–253.

23. Обзорение лекций в Императорском Юрьевском университете. 1914 г. I семестр // Ученые записки Императорского Юрьевского университета. – 1914. – № 1. – С. 1–16.

24. Обзорение лекций в Императорском Юрьевском университете. 1914 г. II семестр // Ученые записки Императорского Юрьевского университета. – 1914. – № 8. – С. 1–16.

25. Lawrow D. Zur Kenntniss der peptischen und tryptischen Verdauung der Eiweißkörper. II. Mitteilung / D. Lawrow // Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1904/05. – Bd. 43. – S. 447–463.

26. Lawrow D. Über die Wirkung des Pepsins resp. Labferments auf konzentrierte Lösungen der Produkte der peptischen Verdauung der Eiweißkörper (Reaction von A. Danilewski) / D. Lawrow // Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1907. – Bd. 51. – S. 1–32.

27. Lawrow D. Zur Kenntniss der Koagulosen / D. Lawrow // Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1907. – Bd. 53. – S. 1–7.

28. Lawrow D. Zur Kenntniss der Koagulosen. III. Mitteilung / D. Lawrow // Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1908. – Bd. 56. – S. 343–362.

29. Lawrow D. Zur Kenntniss der Koagulosen. IV. Mitteilung / D. Lawrow // Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. – 1909. – Bd. 60. – S. 520–532.

30. Свирловский Э. И. К вопросу о действии разведенной соляной кислоты на белковые вещества / Э. И. Свирловский. – Юрьев, 1906. – 119 с.

31. Тюльпин Ф. Т. О действии цинковой пыли на лаковую кровь / Ф. Т. Тюльпин. – Юрьев, 1906. – 206 с.

32. Воронцов В. Н. Материалы к вопросу об обезвреживающей роли печени в животном организме. Предварительное сообщение / В. Н. Воронцов // Труды и протоколы заседаний Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Императорском Юрьевском университете. – Юрьев, 1911. – Год 2-й (с 21 октября 1909 г. до 21 октября 1910 г.). – С. 175–192.

33. Воронцов В. Н. Материалы к вопросу о защитительной роли печени в животном организме. Экспериментальное исследование / В. Н. Воронцов. – Юрьев, 1910. – 1025 с.

34. Вильберг М. А. Осаждение фосфорновольфрамовой кислотой продуктов гидролитического разложения белковых веществ / М. А. Вильберг // Ученые записки Императорского Юрьевского университета. – 1909. – № 9. – С. 1–108.

35. Кацнельсон М. В. Влияние лецитинов на деятельность вырезанного сердца животных / М. В. Кацнельсон // Ученые записки Юрьевского университета. – 1910. – № 4. – С. 1–32; там же, № 5. – С. 33–101.

36. Лейбович А. Р. Влияние лекарственных веществ на способность вырезанной печени задерживать яды / А. Р. Лейбович // Ученые записки Императорского Юрьевского университета. – 1913. – № 9. – С. 1–171.

37. Худницкий Е. И. Действие лекарственных веществ на способность вырезанной печени задерживать гесп. разрушать этиловый спирт / Е. И. Худницкий // Ученые записки Императорского Юрьевского университета. – 1915. – № 6. – С. 1–156.

38. Лавров Д. М. К вопросу о влиянии лецитинов на животных (1-е сообщение) / Д. М. Лавров // Харьковский медицинский журнал. – 1912. – Т. 14, № 9. – С. 281–292.

39. Лавров Д. М. К вопросу о влиянии лецитинов на животных (2-е сообщение) / Д. М. Лавров // Харьковский медицинский журнал. – 1915. – Т. 19, № 3. – С. 159–162.

40. Лавров Д. М. Влияние лецитинов в животном организме на сердце при отравлениях / Д. М. Лавров, В. Н. Воронцов // Труды и протоколы заседаний Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Императорском Юрь-

евском университете. – Юрьев, 1913. – Год 4-й (с 21 октября 1911 г. до 24 октября 1912 г.). – С. 259–338.

41. *Lawrow D.* Die Wirkung der Lecithine auf das Herz im Tierorganismus bei Vergiftungen / D. Lawrow, W. Woronzow // Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie. – 1913. – Vol. 22. – P. 389–471.

42. *Лавров Д. М.* К вопросу о содержании фосфатидов у гана temporaria / Д. М. Лавров // Протоколы Общества естествоиспытателей при Императорском Юрьевском университете. – Юрьев, 1914. – Т. 23, вып. 2. – С. 173–182.

43. *Лавров Д. М.* Влияние этилового алкоголя на содержание фосфатидов у лягушек (gana temporaria) / Д. М. Лавров // Труды и протоколы заседаний Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Императорском Юрьевском университете. – Юрьев, 1915. – Год 6-й (с 23 октября 1913 г. до 14 ноября 1914 г.). – С. 215–219.

44. *Lawrow D.* Zur Frage des Gehalts an Phosphatiden bei Rana temporaria unter dem Einfluß von äußeren Einwirkungen und Vergiftungen. I. Mitteilung / D. Lawrow // Biochemische Zeitschrift. Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. – 1914. – Bd. 62. – S. 446–458.

45. *Ганшмидт Э. Р.* Материалы к вопросу о влиянии лецитинов на действие веществ у теплокровных животных. Экспериментальное исследование / Э. Р. Ганшмидт. – Ревель, 1914. – 367 с.

46. *Михнов С. Д.* От редакции / С. Д. Михнов // Труды и протоколы заседаний Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Императорском Юрьевском университете. – Юрьев, 1910. – Год 1-й. – С. V–VIII.

47. *Протокол № 46.* 42-е (годовое) заседание 24 октября 1912 г. // Труды и протоколы заседаний Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Императорском Юрьевском университете. – Юрьев, 1914. – Год 5-й (с 24 октября 1912 г. до 23 октября 1913 г.). – С. 195–201.

48. *Протокол № 57.* 53-е (годовое) заседание 23 октября 1913 г. // Труды и протоколы заседаний Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Императорском Юрьевском университете. – Юрьев, 1915. – Год 6-й (с 23 октября 1913 г. до 14 ноября 1914 г.). – С. 223–230.

49. *Протокол № 68.* 64-е (годовое) заседание 14 ноября 1914 г. // Труды и протоколы заседаний Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Императорском Юрьевском университете. – Юрьев, 1917. – Год 7-й (с 14 ноября 1914 г. до 21 октября 1915 г.). – С. 62–77.

50. *Лавров Д. М.* Учения о сущности болезней / Д. М. Лавров // Труды и протоколы заседаний Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Императорском Юрьевском университете. – Юрьев, 1917. – Год 7-й (с 14 ноября 1914 г. до 21 октября 1915 г.). – С. 1–20.

51. *Лавров Д. М.* Германские курорты лечебных вод поваренной соли / Д. М. Лавров // Труды и протоколы заседаний Медицинского общества имени Н. И. Пирогова при Императорском Юрьевском университете. – Юрьев, 1912. – Год 3-й (с 21 октября 1910 г. до 21 октября 1911 г.). – С. 3–23.

52. *Личное дело профессора Лаврова Давида Мелитоновича* // Архив Одесского национального медицинского университета. – Д. 611. – 82 л.

53. *Фурменко И. П.* Кафедра фармакологии / И. П. Фурменко // Воронежский государственный медицинский институт имени Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 1978. – С. 99–103.

54. *Лавров Д. М.* Основы фармакологии и токсикологии / Д. М. Лавров. – Одесса, 1923. – 488 с.

55. *Лавров Д. М.* Основы фармакологии и токсикологии / Д. М. Лавров. – X. ; Одеса, 1930. – 539 с.

56. *Лавров Д. М.* Бальнеотерапия / Д. М. Лавров // Основы терапии : рук. для врачей и студентов. – Л. ; М., 1925. – Т. 1. – С. 62–109.

57. *Lawrow D.* Zur Frage nach der Beeinflussung der Wirkung von Medikamenten durch Lecithine. V. Mittheilung / D. Lawrow // Biochemische Zeitschrift. Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. – 1924. – Bd. 150. – S. 177–182.

58. *Лавров Д. М.* К вопросу о влиянии лецитинов на действие лекарственных веществ / Д. М. Лавров // Журнал научно-исследовательских кафедр в Одессе. – 1925. – Т. 2, № 1. – С. 72–82.

59. *Lawrow D.* Zur Frage nach der Beeinflussung der Wirkung von Medikamenten durch Lecithine. VI. Mittheilung / D. Lawrow // Biochemische Zeitschrift. Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. – 1925. – Bd. 161. – S. 257–274.

60. *Лавров Д. М.* О фармакологических свойствах лецитинов / Д. М. Лавров // Клиническая медицина. – 1926. – Т. 4, № 7. – С. 250–254.

61. *Лавров Д. М.* Влияние голодания на содержание фосфатидов у гана temporaria / Д. М. Лавров // Врачебное дело. – 1924. – № 7. – Стб. 329–330.

62. *Lawrow D.* Zur Frage des Gehalts an Phosphatiden bei rana temporaria unter dem Einfluß von äußeren Einwirkungen und Vergiftungen. II. Mittheilung / D. Lawrow // Biochemische Zeitschrift. Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. – 1924. – Bd. 147. – S. 70–73.

63. *Лавров Д. М.* К вопросу о способности морфия вызывать судороги / Д. М. Лавров // Журнал научно-исследовательских кафедр в Одессе. – 1926. – Т. 2, № 6. – С. 139–146.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 08210

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

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Інтегративна антропологія»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів — також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять учене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має надати дозвіл кожної з цих організацій на їх публікацію.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті або диску CD ROM — теж у двох примірниках.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Лекції Нобелівських лауреатів», «Методологія інтегративних процесів», «Онто- і філогенез», «Генетичні аспекти біології та медицини», «Клонування: медицина, етика, право», «Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми», «Проблеми біоетики», «Патологічні стани і сучасні технології», «Інтелект: проблеми формування та розвитку», «Соціальні та екологічні аспекти існування людини», «Людина і суспільство», «Філософські проблеми геронтології та геріатрії», «Людина і Всесвіт», «Життя і смерть: єдність та протиріччя», «Дискусії», «Книжкова полиця», «Листи до редакції».

2. У першу чергу друкуються статті, замовлені редакцією. Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД, а також англійська.

4. Вимоги до статей залежно від категорії.

Матеріал **дослідницької статті** загальним обсягом до 8 сторінок повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література — не більше 15 джерел;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти) для авторів із країн СНД та англійською і російською — з інших країн.

Проблемна стаття загальним обсягом до 10 сторінок містить погляд автора на актуальні проблеми. Структура статті — за авторським бажанням. При перевищенні вказаного обсягу необхідне попереднє погодження з редакцією.

Оглядова стаття має бути загальним обсягом до 12 сторінок; список літератури — не більше 40 джерел.

Листи до журналу загальним обсягом до 1,5 сторінки мають на меті обговорення матеріалів, вміщених у журналі «Інтегративна антропологія» або в інших виданнях.

Рецензії загальним обсягом до 2 сторінок містять відомості про нові книжки, CD ROM, виставки, семінари та фільми згідно з тематикою журналу.

Зауважимо: 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 for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

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

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

7. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових

оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 8,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо одне від одного; підписи до всіх рисунків статті подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

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

8. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з по-

рядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

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

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

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

11. Статті треба надсилати за адресою:

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

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

+38-(048) 723-54-58

+38-(048) 723-29-63

+38-(048) 723-49-59

Редакційна колегія

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE for the Journal “Integrative Anthropology”

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

1. The article is sent to Editorial Board in two copyrights with signatures of all authors. It is accompanied by the directive to Editorial Board with a signature of the director and a stamp of the establishment. The authors of our country have to give conclusions of experts allowing an open publication as well as information about the authors with indication of surname, name and patronymic (in full), scientific rank, working place, post, address, phone and fax numbers. If the materials which are intellectual property of some organizations and have never published before are used in the article, the author should take a permission of each of these organizations on the publication.

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

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

2. The articles ordered by Editorial Board of the journal are published first of all. The articles, which have been

already printed in other editions, as well as the works which after the essence are processing of the articles published before and do not contain a new scientific material or new scientific comprehension of the known material, are not considered. For the violation of this condition full responsibility rests with the author.

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

4. Requirements to the articles depending on category.

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

a) code UDC;

b) surname and initials of an author (authors), scientific rate;

c) the heading of the article;

d) the full name of the establishment where the article is done;

e) the set of a problem in general and its connection with scientific or practical tasks;

f) analysis of last researches and publications refering to which the author begins solving of the problem;

g) enlightening of not solving parts of the general problem the article is devoted to;

h) the aims of the article;

i) presentation of the main research information with entire grounding of recieved scientific results;

j) the research conclusions and perspectives of further work in this branch;

k) literature — no more than 15 references.

l) 2 abstracts in article’s and English languages (volume up to 800 printed letters) according to the following scheme: code UDC, initials and author’s surname, the

heading of the article, abstract's text, key words (no more than 5).

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

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

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

Reviews (general volume is up to 2 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 for Windows and RTF (Reach Text Format).

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

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

7. Grafical data can be sent in such programmes as Exel, MS Graph and given in the separate files of the proper formats, and also in such formats as TIF, CDR, or WMF. Resolution for drawing originals must be 300-600 dpi B&W, for foto originals — 200-300 dpi Grey Scale (256 gradations of gray). Width of graphical originals — 8.5 and 17.5 cm.

Pictures and their legends are done separately from one another. All the picture legends are given on a separate paper. You should mark the heading and the number of the article with a pencil on the back side of every picture, if it is necessary, you should mark top and bottom.

You should mark the proper places for pictures and tables on fields of the manuscript. The information presented in tables and pictures cannot be duplicated.

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

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

We draw your attention to the fact that the literature list design is essentially different from the previous one according to a new State Ukrainian standard (SUS). The persons who have not a full text of SUS may find it at the site of the Odessa Medical University, where examples of the literature list design are given. Access by the reference <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

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

9. The articles sent to the authors for correcting should be returned back until three days after the receipt. There can be allowed mistakes only in a type-setting in an author's proof-reading.

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

Editorial committee of the journal "Integrative Anthropology", The Odessa state medical university, Valihovsky lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine.

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

+38-(048) 723-54-58

+38-(048) 723-29-63

+38-(048) 723-49-59

Editorial Board

ОСНОВНІ РУБРИКИ ЖУРНАЛУ

І
ІНТЕГРАТИВНА
А
АНТРОПОЛОГІЯ
INTEGRATIVE ANTHROPOLOGY
International Medical and Philosophical Magazine

Лекції Нобелівських лауреатів

Методологія інтегративних процесів

Онто- і філогенез

Генетичні аспекти біології та медицини

Клонування: медицина, етика, право

Репродукція. Медичні, етичні та соціальні проблеми

Проблеми біоетики

Патологічні стани і сучасні технології

Інтелект: проблеми формування та розвитку

Соціальні та екологічні аспекти існування людини

Людина і суспільство

Філософські проблеми геронтології та геріатрії

Людина і Всесвіт

Життя і смерть: єдність та протиріччя

Дискусії

Книжкова полиця

Листи в редакцію

